Diagnóstico, Avaliação e Terapêutica da Hipertensão Pulmonar

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Coordenador

Jorge Ilha Guimarães

Editor

Antonio Augusto Lopes

Unidade Clínica de Cardiologia Pediátrica e Cardiopatias Congênitas do Adulto

Instituto do Coração (InCor) – HC-FMUSP

Setembro / 2005

Editores associados:

- Dra. Vera Demarchi Aiello
  Laboratório de Patologia, Instituto do Coração (InCor) – HC-FMUSP, São Paulo
- Prof. Dr. Antonio Carlos C. Carvalho,
  Dr. Dirceu Rodrigues Almeida
  Disciplina de Cardiologia, Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo
- Prof. Dr. Eulógio Emilio Martinez Filho
  Dr. Luiz Junya Kajita
  Dr.Jamil Ribeiro Cadê
  Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista, Instituto do Coração (InCor) – HC-FMUSP
- Dra. Alessandra Costa Barreto
  Unidade Clínica de Cardiologia Pediátrica e Cardiopatias Congênitas do Adulto, Instituto do Coração (InCor) – HC-FMUSP
- Dr. Jorge Yussef Afiune
  Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e Pediátrica da Unidade Clínica de Cardiologia Pediátrica e Cardiopatias Congênitas do Adulto, Instituto do Coração (InCor) – HC-FMUSP
- Prof. Dr. Fabio Biscegli Jatene
  Dr. Wanderley Marques Bernardo
  Dra. Rosangela Monteiro
  Prof. Dr. Mário Terra Filho
  Serviço de Cirurgia Torácica ICHC-InCor e Disciplina de Pneumologia – HC-FMUSP
- Dr. Ricardo Fonseca Martins
  Unidade Clínica de Cardiologia Pediátrica e Cardiopatias Congênitas do Adulto, Instituto do Coração (InCor) – HC-FMUSP
- Dr. José J. Camargo
  Dra. Gisela M.B. Meyer
  Serviço de Transplante Pulmonar – Hospital Dom Vicente Scherer – Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre-RS

Atualização:

- Dra. Ângela Maria Pontes Bandeira de Oliveira

  Preceptoria de Cardiologia Clínica e Ecocardiografia, Hospital Oswaldo Cruz, Universidade de Pernambuco e UTI Coronária e Serviço de Ecocardiografia, Hospital Memorial São Jose, Recife-PE

- Dra. Maria Virgínia Tavares Santana

  Serviço de Cardiopediatria, Hospital Dante Pazzanese, São Paulo

- Dra. Sandra Silva Matos

  Unidade de Cardiologia Materno-Fetal, Real Hospital Português de Pernambuco e Serviço de Ecocardiografia Fetal e Congênitas do Hospital Agamenon Magalhães, Recife- PE

Índice

1. Características estruturais, desenvolvimento normal e remodelamento patológico da circulação pulmonar..... 1

2. Diagnóstico da hipertensão pulmonar..... 20

3. Características hemodinâmicas normais e patológicas da circulação pulmonar. Avaliação funcional e critérios de resposta a estímulos vasodilatadores..... 29

4. Avaliação não invasiva de pacientes com hipertensão arterial pulmonar..... 45

5. Hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI)..... 58

6. Doença arterial pulmonar no recém-nascido..... 70

7. Doença arterial pulmonar associada a cardiopatias congênitas..... 86

8. Doença arterial pulmonar tromboembólica..... 99

9. Hipertensão pulmonar secundária a doenças infecciosas e parasitárias..... 109

10. Complicações na hipertensão arterial pulmonar e significado prognóstico..... 121

11. Tratamento da hipertensão pulmonar..... 146

12. Opções de tratamento cirúrgico da hipertensão pulmonar..... 174

13. Transplante em hipertensão pulmonar..... 182

Apresentação

Se pudéssemos resumir a década de 90 com relação aos conhecimentos relacionados com a circulação pulmonar e a hipertensão arterial pulmonar, diríamos que no início, houve grandes avanços em epidemiologia, etiopatogenia, biopatologia, conhecimento de história natural, fatores de risco e formas convencionais de tratamento. A segunda metade da década, foi caracterizada sobretudo pelos estudos de genética e pela aquisição de novas opções de terapêutica medicamentosa. No final do século XX e início deste novo século, os conhecimentos em hipertensão arterial pulmonar evoluíram de maneira espantosamente rápida, notadamente em genética e terapêutica. Esta ocorrência motivou a organização do 3º consenso realizado em Veneza em 2003, apenas cinco anos distante do segundo (Evian, 1998), sendo que este último esteve 25 anos distante do primeiro (Genebra, 1973).

É inegável o crescente interesse da classe médica pelo conhecimento da síndrome. Em nosso meio, a perspectiva de disponibilização de novas drogas para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, contrasta com a quase total ausência de recursos farmacológicos até há bem pouco tempo. Acredito ser esta a principal razão do interesse progressivo dos colegas médicos pelo entendimento da doença.

Hoje se sabe que a hipertensão pulmonar, em algumas de suas formas, está inquestionavelmente vinculada a um substrato genético. Após as verificações iniciais publicadas em 2000 e 2001 sobre o vínculo entre as mutações no gene que codifica para o BMPR2 e casos tanto isolados como familiares de hipertensão arterial pulmonar idiopática, outros genes tem sido investigados como possíveis desencadeadores ou modificadores da doença. Alguns desses genes, a exemplo do BMPR2 (bone morphogenetic protein type 2 receptor), são receptores pertencentes à super-familia TGFβ. Outros estão relacionados com a exacerbação da resposta hipertensiva, como é o caso do gene que codifica a proteina transportadora da serotonina (5-hidroxitriptamina) para o interior das células.

Sabe-se por outro lado, que uma série de fatores podem deflagrar o aparecimento da hipertensão arterial pulmonar em indivíduos predispostos. São os assim chamados fatores de risco. Entre eles, destacam-se o uso crônico de anorexígenos orais, a infecção pelo vírus HIV, as doenças do tecido conectivo, a condição de hiperfluxo sangüíneo pulmonar decorrente de cardiopatias congênitas, as hepatopatias crônicas sobretudo associadas à hipertensão portal e a hipoventilação alveolar crônica causada por pneumopatias obstrutivas. Fica claro então, que a assim chamada hipertensão arterial pulmonar constitui uma síndrome com várias entidades de etiopatogenia aparentemente diversa, algumas com denominadores comuns, mas indubitavelmente de interesse multidisciplinar.

Qualquer que seja o mecanismo ou mecanismos iniciadores, o curso evolutivo da hipertensão arterial pulmonar depende de uma série de fatores, alguns deles hoje conhecidos como complicadores. Grande parte dos assim chamados fatores complicadores, agravantes ou de progressão, está relacionada à extensão e gravidade da disfunção endotelial, que aqui se expressa por três eventos da mais alta relevância fisiopatológica: vasoconstrição, inflamação e trombose. A quase totalidade dos recursos terapêuticos que têm sido desenvolvidos para o tratamento da hipertensão pulmonar tem como alvo um ou mais desses três mecanismos. Novas drogas que se apresentarão no futuro, quase certamente terão características semelhantes.

Destituídos de quaisquer intenções utópicas de abranger toda a extensão do problema, um grupo de colegas cujos nomes figuram na edição da presente diretriz, tentaram de maneira absolutamente dedicada, nos últimos dois anos, resumir alguns aspectos da doença que podem ser úteis à comunidade médica na avaliação e orientação de seus pacientes. Em meu modo de entender, todas as eventuais falhas e lacunas deixadas, estão justificadas diante da missão quase impossível de tornar compreensível um assunto cujo domínio nos dias de hoje apenas se inicia. Muito mais do que a tentativa de “resolver o problema”, a diretriz Avaliação, Diagnóstico e Terapêutica da Hipertensão Pulmonar representa a abertura de um caminho para constantes atualizações, onde todos os médicos de nossa comunidade são convidados a contribuir com suas valiosas críticas e experiências pessoais. Esta é a única forma de termos certeza de que no futuro nossa diretriz será útil e atual.

Gostaria de finalizar esta apresentação, com um apelo à comunidade médica em relação à forma de encararmos a doença e em decorrência, nossa atitude. A hipertensão arterial pulmonar é uma síndrome complexa para a qual não existem esquemas simples de avaliação diagnóstica e orientação terapêutica. O diagnóstico através de um único exame seguido de prescrição do tratamento é uma atitude que hoje não se justifica em nenhuma circunstância. Os pacientes devem ser seguidos ou ao menos orientados por profissionais com experiência no manuseio da doença, devendo haver uma grande disponibilidade de cada um de nós para a discussão interativa de situações duvidosas. Assim, entendemos que de maneira semelhante ao que é preconizado em outras doenças, a condução dos casos deve seguir rigorosamente os princípios aprovados pela comunidade científica internacional.

Prof. Dr. Antonio Augusto Lopes

Atualização - 2004

Diante das rápidas modificações conceituais e de conduta prática em hipertensão pulmonar, sobretudo oriundas a partir do 3º Simpósio Mundial em Hipertensão Arterial Pulmonar, realizado em Veneza em 2003, cujo consenso foi publicado em junho de 2004, sentimo-nos no dever de introduzir algumas modificações na versão original da presente diretriz. Evidentemente, com o correr do tempo, far-se-á necessária a edição de uma versão amplamente revisada da mesma. Entretanto, as modificações que ora introduzimos são relativamente singelas e restritas, em sua maior parte a aspectos conceituais, confeção de algoritmos diagnósticos de mais fácil manuseio e explicitação de níveis de recomendação para alguns procedimentos. Julgamos que não se faz necessário proceder a uma completa revisão no presente momento, uma vez que em essência, a orientação diagnóstica e terapêutica pouco mudou. As modificações realizadas foram fruto da colaboração de alguns colegas já participantes e outros novos colaboradores. Neste sentido, gostaríamos de exteriorizar nossos agradecimentos às Dras. Ângela Bandeira e Sandra Matos (Recife) e à Dra. Maria Virginia Tavares Santana (São Paulo).

Certos de que as alterações introduzidas estão de acordo com o que existe de mais recente na literatura sobre hipertensão pulmonar, esperamos em breve preparar uma versão completa e detalhada de toda a diretriz.

Prof. Dr. Antonio Augusto Lopes
Novembro de 2004

1. Características estruturais, desenvolvimento normal e remodelamento patológico da circulação pulmonar

Vera Demarchi Aiello

1.1. A circulação pulmonar normal

Para entender convenientemente a circulação pulmonar é necessário que se faça uma breve revisão da morfologia dos elementos da via aérea, visto que eles serão tomados como marcas anatômicas de vasos com diferentes funções na fisiologia circulatória.

Após a entrada no parênquima pulmonar, os brônquios ramificam-se de forma dicotômica até estruturas microscópicas, os bronquíolos. Enquanto os brônquios são caracterizados por apresentarem placas cartilaginosas e glândulas mucosas na parede, à medida que se distanciam da origem escasseiam a cartilagem e as glândulas, havendo apenas células musculares lisas e matriz extracelular rica em fibras elásticas. São denominados *bronquíolos terminais* aqueles cuja parede é delgada e que apresentam epitélio respiratório contínuo em toda a circunferência. Eles suprem a porção da via aérea que se convencionou chamar de *ácino pulmonar*. Logo na entrada do ácino encontramos os chamados *bronquílos respiratórios*, cujas paredes são interrompidas pela abertura de um ou mais alvéolos. Estes por sua vez ramificam-se em estruturas retas, os *ductos alveolares*, constituídas por alvéolos alinhados (Figura 1). A porção mais distal desses ductos abre-se como um saco alveolar.

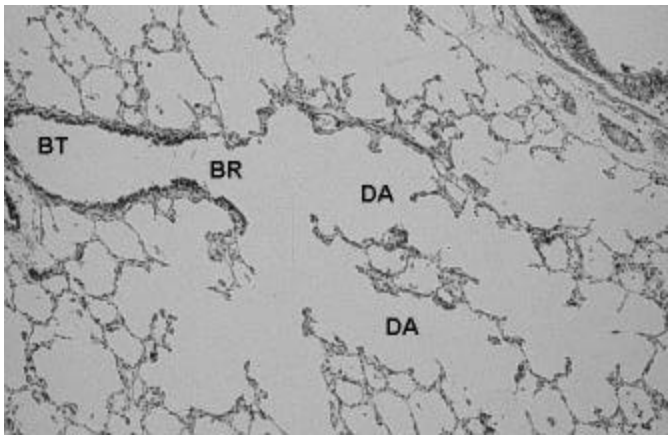


Figura 1 - Fotomicrografia de um ácino pulmonar, representado pela via aérea suprida pelo bronquíolo terminal (BT). As porções intra-acinares são o bronquíolo respiratório (BR) e os ductos alveolares (DA). Hematoxilina-eosina, objetiva 2,5x.

Ao lado de cada bronquíolo e ducto alveolar observa-se a presença de um ramo da artéria pulmonar. Alguns alvéolos apresentam também pequenas arteríolas em sua parede. Aquelas que acompanham bronquíolos maiores até o nível do bronquíolo terminal são denominadas artérias ou arteríolas “pré-acinares”, enquanto que as que se situam junto aos bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e nas paredes dos alvéolos, são designadas por arteríolas “intra-acinares”. Os ramos pré-acinares da artéria pulmonar são considerados as *artérias de resistência* do pulmão, enquanto que os intra-acinares sofrem adaptações que derivam do estado de relaxamento ou constrição dos mais proximais. É nos vasos pré-acinares que costumam aparecer as lesões oclusivas que caracterizam o quadro morfológico da hipertensão pulmonar.

Ainda microscopicamente, podemos observar que as artérias musculares e arteríolas têm características estruturais distintas. As primeiras apresentam diâmetro externo maior que 100μm, exibindo túnica muscular bem desenvolvida e camada adventícia constituída por tecido fibroso e elástico. Já as menores, mostram túnica muscular mais delgada, por vezes descontínua, sobretudo nos ramos mais distais. Além disso, é interessante notar, como será discutido posteriormente, que a estrutura da parede varia de acordo com a idade, obedecendo ao chamado remodelamento fisiológico da árvore arterial pulmonar.

A túnica íntima dessas artérias é bastante delgada, constituída por uma camada única de células endoteliais e quantidade mínima de matriz extracelular. Separando as túnicas íntima e média existe a chamada lâmina elástica interna. Trata-se de estrutura laminar fenestrada, que permite focalmente o contato de células musculares lisas da média com as endoteliais, além da passagem de substâncias e mesmo de células entre as duas camadas, processo importante na adaptação a estímulos de diversas naturezas. Identifica-se ainda uma lâmina elástica externa, também fenestrada, delimitando externamente a camada média e separando-a da túnica adventícia.

As arteríolas ramificam-se para constituir a rede de capilares alveolares. Estes são vasos constituídos apenas por células endoteliais, as quais são separadas das células epiteliais alveolares apenas por duas camadas de membrana basal, o que constitui a chamada membrana respiratória. Focalmente, na parede capilar, existem células chamadas transicionais ou pericitos, com capacidade contrátil.

Grupos de capilares unem-se para constituir as vênulas. Estas também apresentam parede muscular, porém menos desenvolvida que a das arteríolas, situando-se longe do eixo constituído pelos bronquíolos, dirigindo-se para os septos interlobulares. Aí constituem as veias, em geral de maior diâmetro que as artérias correspondentes e com uma única lâmina elástica, a interna.

1.2. Desenvolvimento normal dos vasos desde o nascimento

O aspecto dos vasos pulmonares observado ao nascimento difere do encontrado no adulto, tanto pela estrutura como pela quantidade. O ambiente de baixa saturação de O_2 a que é submetido o feto faz com que os vasos de resistência pulmonares, já completamente muscularizados, permaneçam em um estado de constrição fisiológica. Assim, ao nascimento, as arteríolas pré-acinares mostram túnica média espessa, com porcentagem de espessura da parede atingindo 20% do diâmetro total do vaso. O início dos movimentos respiratórios promove, pela própria expansão da caixa torácica, um recrutamento de arteríolas menores que estavam fechadas na vida fetal, com conseqüente redução abrupta da resistência vascular pulmonar. Além disso, o aumento da saturação sangüínea de oxigênio pelas trocas gasosas com o ar ambiente faz com que haja um relaxamento das artérias maiores, muscularizadas. Isso promove uma redução ainda maior da resistência vascular, progressiva até cerca de oito semanas de vida.

Paralelamente às alterações descritas acima, ocorrem modificações na estrutura dos vasos, visto que os ramos mais periféricos, não muscularizados no feto, transformam-se em muscularizados, através da diferenciação de células precursoras da parede em células musculares lisas. A esse processo costumamos chamar de *muscularização distal fisiológica das arteríolas pulmonares* e se completa por volta dos cinco anos de idade, quando a quase totalidade das arteríolas presentes nas paredes alveolares apresentam uma túnica média distinta (1).

Também o restante do parênquima sofre transformações, com progressivo aumento numérico dos alvéolos, acompanhado por um incremento numérico das arteríolas. Esses aumentos não são proporcionais, sendo que a avaliação quantitativa mostra uma relação de 20 alvéolos para uma artéria no recém-nascido e de 10 alvéolos por artéria no pulmão já desenvolvido de adolescentes e adultos (2). Cerca de 2/3 dos vasos pulmonares periféricos, entretanto, desenvolvem-se nos primeiros dois anos de vida e o 1/3 restante aparece até os 5 anos, aproximadamente.

1.3. Remodelamento patológico

1.3.1. *Reação geral dos vasos e lesões oclusivas da íntima*

Frente a estímulos injuriantes de diferentes naturezas, os vasos pulmonares sofrem alterações, conhecidas genericamente como “remodelamento patológico da circulação”. De forma geral, esses vasos reagem patologicamente da mesma forma que os demais vasos sistêmicos (3). Aparentemente as células endoteliais apresentam papel fundamental na mediação da resposta vascular (4), produzindo susbstâncias como citocinas e fatores de crescimento que levam a grandes alterações nas células musculares lisas da túnica média. Instala-se um processo de aumento de espessura dessa camada (Figura 2), com hipertrofia das suas células além de aumento na deposição de componentes da matriz extracelular como colágeno, elástica e proteoglicanos (5,6). O vaso fica então mais resistente e reativo. Morfologicamente observou-se experimentalmente e em humanos, que também ocorre aumento na área da túnica adventícia, pela deposição de colágeno e fibras elásticas e pelo aumento da celularidade (7,8). Essas modificações parecem ser paralelas e dependerem do grau de espessura da média. As conseqüências dessa alteração não são entendidas

completamente, mas admite-se que o aumento da camada adventícia possa atuar como coxim para absorver a maior pressão presente no território arterial.

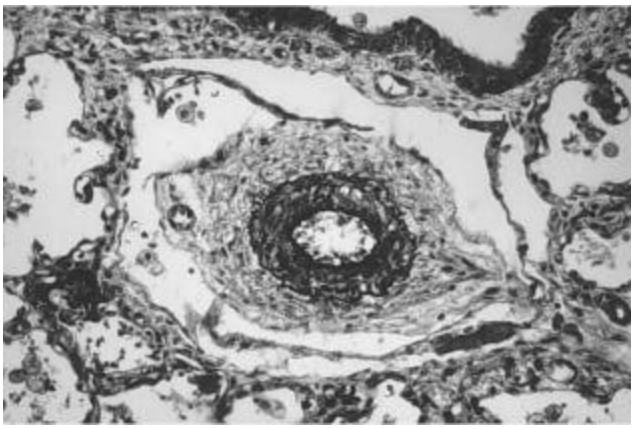


Figura 2 - Fotomicrografia de artéria pré-acinar com hipertrofia da túnica média e espessamento fibroso da adventícia. Coloração de Verhoeff para fibras elásticas, contracorada pelo van Gieson. Objetiva 20x.

Além disso, as células musculares lisas da túnica média sofrem outro tipo de modificação, crucial para que possam produzir substâncias como as da matriz extracelular: é o processo de desdiferenciação, onde passam do fenótipo contrátil para o secretor. Esse processo é também mediado pelos mesmos fatores de crescimento gerados nas células endoteliais e pode ser evidenciado morfologicamente pelo aumento das organelas responsáveis pela síntese protéica e pela diminuição da concentração da actina específica do músculo liso ou α1 actina (Figura 3) (9). As próprias células musculares lisas também geram substâncias promotoras de proliferação celular, atuando de forma autócrina e parácrina. Produzem ainda metaloproteinases, que quebram as proteínas da matriz extracelular e propiciam a migração de algumas das células desdiferenciadas para a túnica íntima, através de espaços criados na lâmina elástica interna. Uma vez na íntima, essas células desdiferenciadas, chamadas por alguns de 'miofibroblastos', acabam por promover a oclusão parcial ou total da luz vascular por deposição de proteínas da matriz (Figura 4).

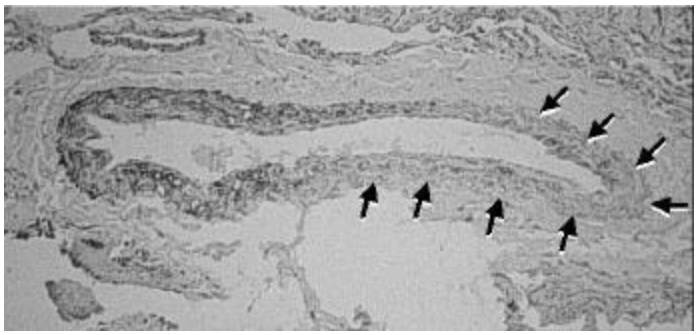


Figura 3 - Fotomicrografia de artéria pré-acinar em tecido pulmonar submetido a reação imunohistoquímica para α actina. As setas (à direita) indicam região do vaso onde existe perda da intensidade da coloração específica para α actina, comparativamente à porção do vaso mais à esquerda. Objetiva 20x.

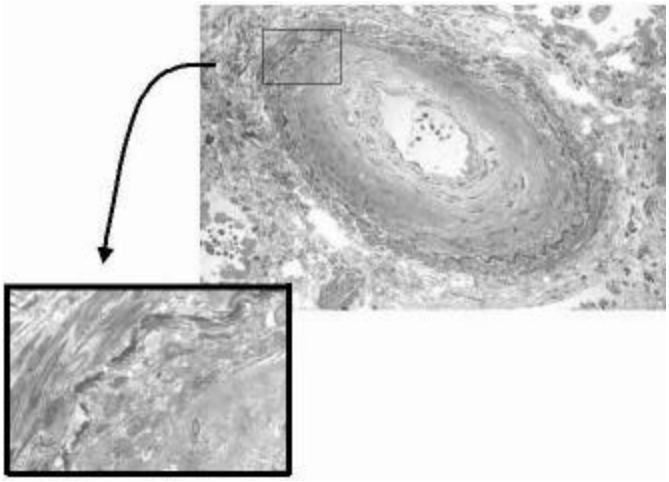


Figura 4 - Fotomicrografia de artéria com lesão proliferativa da túnica íntima. O detalhe mostra lâmina elástica interna com fenestrações. Coloração pelo azul de toluidina, objetivas 63x (foto maior) e 100x (detalhe).

1.3.2. *Alterações dependentes da idade*

Os fenômenos acima descritos ocorrem em resposta a um agente injuriante sobre um vaso já maduro. Se considerarmos que na criança recém-nascida algumas arteríolas distais não são completamente muscularizadas, verificaremos que nesse caso a primeira alteração evidenciada será a transformação desses pequenos vasos, antecipando o processo de

muscularização distal (Figura 5). A partir daí, essas artérias responderão da mesma maneira descrita acima.

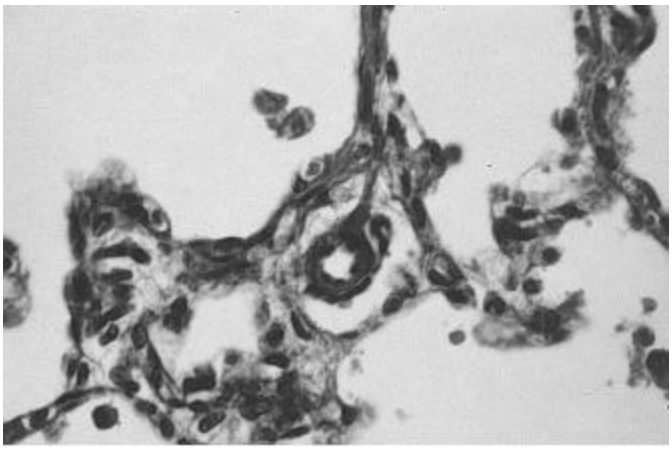


Figura 5 - Fotomicrografia de arteríola de parede alveolar em recém-nascido, mostrando muscularização precoce da parede. Tricrômico de Masson, objetiva 63x.

Além disso, se o estímulo promotor das alterações está presente já no período neonatal, como é o caso do hiperfluxo que ocorre nas cardiopatias congênitas, também o aumento numérico dos vasos pulmonares poderá ficar comprometido. O mecanismo dessa alteração não está completamente esclarecido, mas identifica-se desenvolvimento numérico menor do que o esperado para a idade. Dessa forma, se em crianças com dois anos de idade a proporção numérica normal de alvéolos pulmonares e de ateríolas está por volta de 14/1, em crianças com hiperfluxo pulmonar persistente essa proporção pode chegar a 20 ou 25/1. Isso indica que o crescimento numérico arteriolar foi prejudicado e pode ter como conseqüência uma elevação persistente da pressão arterial pulmonar mesmo depois da correção cirúrgica do defeito cardíaco congênito.

1.3.3. *Lesões dilatadas*

Essas lesões, também chamadas de “complexas”, caracterizam-se por apresentarem dilatação da parede arterial. Podem aparecer sob duas formas: plexiformes e angiomatóides.

A lesão plexiforme (Figura 6) é constituída por um aglomerado ou tufo de células endoteliais que delimitam capilares. Esse tufo ocupa em geral a luz de uma artéria dilatada, aparecendo preferencialmente em locais de bifurcação. A patogenia desse tipo de lesão é controversa. Admite-se que seja conseqüência da reparação de um processo de necrose fibrinóide da parede, que será descrito abaixo. Já a lesão angiomatóide (Figura 7), caracteriza-se pela presença de numerosos vasos de diferentes diâmetros, congestos e com paredes delgadas, circundando uma artéria muscular. O arranjo lembra o de uma neoplasia vascular, um angioma.

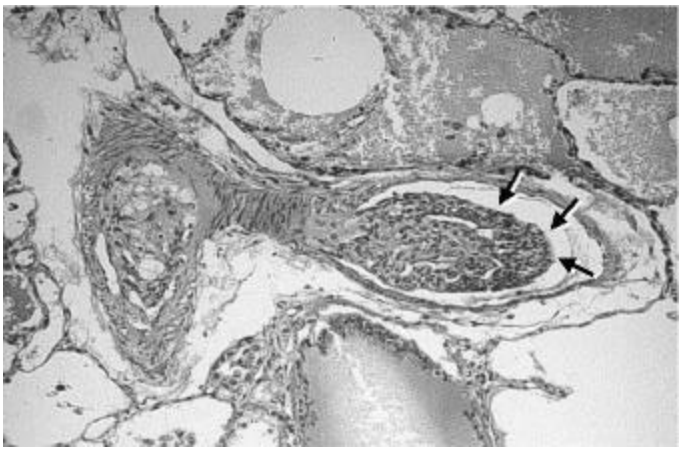


Figura 6 - Lesão plexiforme (setas) no interior de ramo arterial dilatado. Hematoxilina-eosina, objetiva 10x.

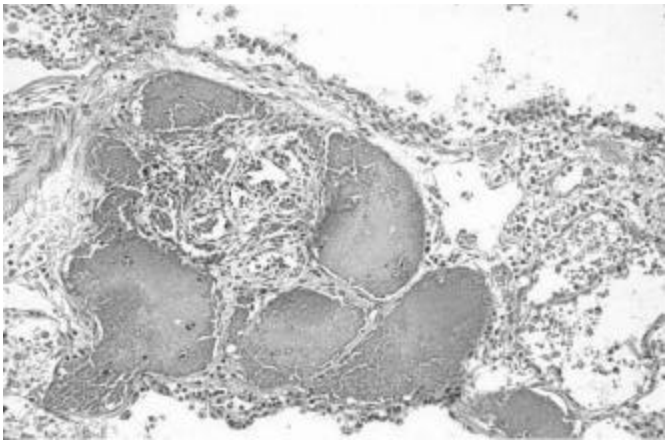


Figura 7- Lesão angiomatóide, mostrando vasos dilatados agrupados. Hematoxilina-eosina, objetiva 20x.

1.3.4. *Necrose fibrinóide ou arterite necrotizante*

Outro tipo de lesão sem patogênese definida, a necrose fibrinóide, acomete a totalidade ou apenas um segmento de uma artéria muscular (Figura 8). Quando o acometimento é extenso, em geral existe infiltrado inflamatório rico em polimorfonucleares neutrófilos. Acredita-se, como já mencionado anteriormente, que a reparação desse tipo de lesão leve ao aparecimento das lesões dilatadas descritas acima.

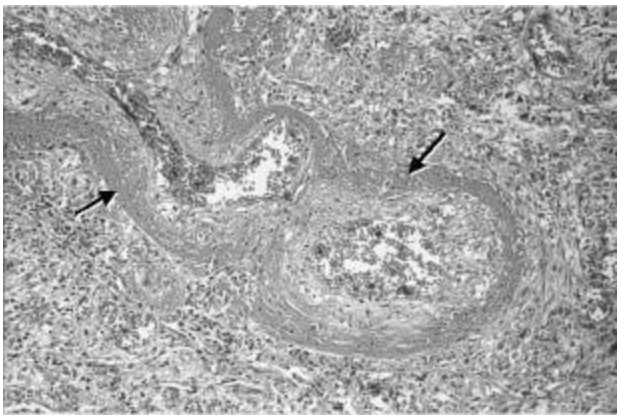


Figura 8 - Artéria muscular pré-acinar apresentando difusa necrose fibrinóide da túnica média (setas). Hematoxilina-eosina, objetiva 10x.

1.3.5. *Infiltrado inflamatório na adventícia e na parede de vasos*

Cada vez mais se acumulam evidências de que a inflamação tem algum papel no desenvolvimento e manutenção das lesões morfológicas das artérias nos casos de hipertensão pulmonar de diferentes etiologias (10,11). De fato, principalmente nos casos da chamada "hipertensão pulmonar primária", mas também nos que acompanham outras condições, encontram-se focalmente lesões do tipo arterite, caracterizadas pela presença de infiltrado inflamatório misto (linfócitos, histiócitos e polimorfonucleares) permeando a parede do vaso (Figura 9). Admite-se que citocinas liberadas pelas células inflamatórias participem no processo de remodelamento vascular, promovendo proliferação celular. Nas lesões plexiformes esse fenômeno foi também relatado. A presença de inflamação levanta o questionamento sobre a participação de agentes infecciosos na patogênese da doença, como se admite nos casos de hipertensão pulmonar que acompanham a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (12).

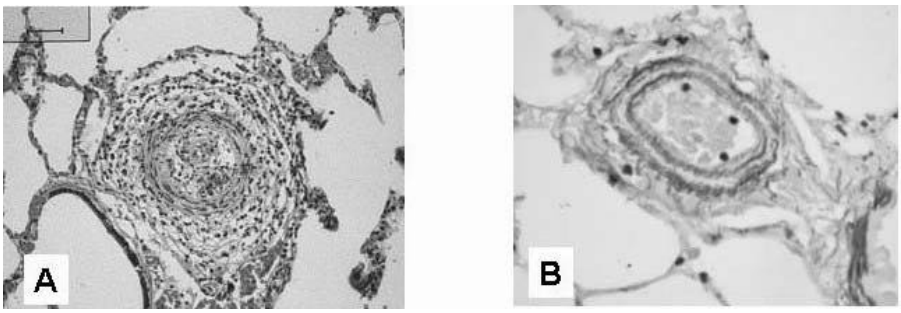


Figura 9 - Artérias mostrando inflamação da parede. Em A, observa-se difuso infiltrado de mononucleares nas três túnicas (Hematoxilina-eosina). Em B, marcação imunohistoquímica para macrófagos, mostrando células positivas na adventícia do vaso.

1.3.6. *Lesões em veias e linfáticos*

Também veias, vênulas e linfáticos pulmonares podem estar alterados em situação de hipertensão pulmonar. Esse acometimento é característico dos casos de "hipertensão pulmonar passiva", onde ocorre dificuldade no efluxo venoso pulmonar seja por lesões em valvas cardíacas, disfunção ventricular esquerda ou ainda obstruções congênitas ou adquiridas no trajeto das veias pulmonares. As veias, vasos que normalmente mostram luz ampla e paredes mais delgadas que as artérias, nessa condição costumam apresentar espessamento de sua

túnica média (Figura 10), duplicação da lâmina elástica e por vezes espessamento fibroso e acelular da túnica íntima. Os linfáticos presentes nos septos interlobulares e na pleura dilatam-se em graus variáveis, assim como os capilares das paredes alveolares. Existe também extravasamento de sangue para a luz alveolar, onde também é freqüente o encontro de histiócitos carregados com pigmento hemossiderótico.

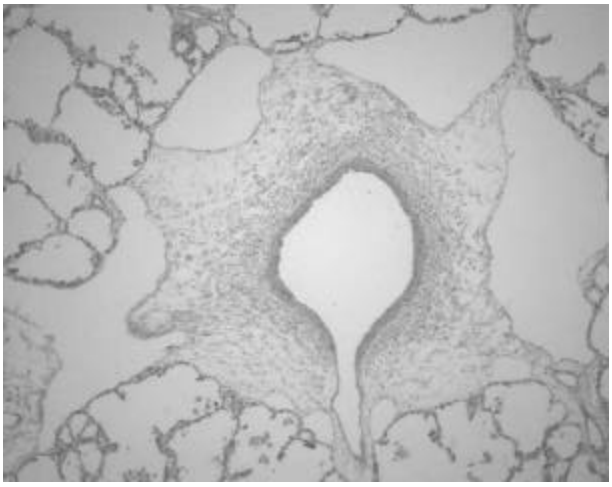


Figura 10 - Fotomicrografia de veia com parede espessa circundada por linfáticos dilatados em caso de dificuldade de retorno venoso pulmonar. Hematoxilina-eosina, objetiva 2,5x.

Existe uma condição particular, a doença veno-oclusiva pulmonar, que será descrita posteriormente no tópico da “hipertensão pulmonar primária”.

1.3.7. *Trombose in situ e tromboembolismo*

O estabelecimento das lesões morfológicas já descritas na árvore arterial leva a modificações locais no padrão de fluxo sangüíneo. A possível lentidão do fluxo, somada às alterações detectadas na superfície do endotélio e às anormalidades das proteínas do sistema de coagulação descritas em outros capítulos, propiciam a formação local de trombos (Figura 11). Logo, o simples achado de trombose vascular não significa a ocorrência de tromboembolismo, mas deve ser interpretado como uma complicação da própria hipertensão pulmonar.

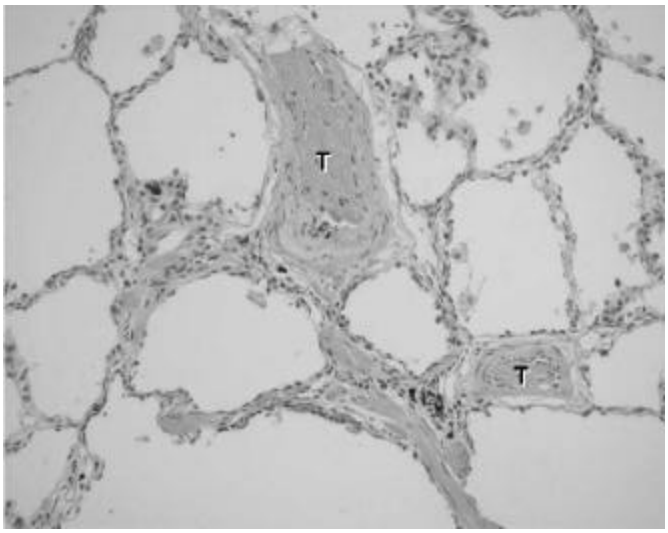


Figura 11 - Fotomicrografia de artérias pulmonares periféricas exibindo trombose recente (T). Hematoxilina-eosina, objetiva 5x.

Por outro lado, algumas condições clínicas acompanham-se de maior tendência a tromboses e portanto, são a causa básica da hipertensão pulmonar em um grupo de pacientes. Dentre essas condições estão a anemia falciforme, os estados pós-esplenectomia e a síndrome do anticorpo antifosfolípide. Nesses casos, o tromboembolismo crônico pode ser o mecanismo desencadeador da doença. Além das tromboses em artérias pulmonares periféricas, encontra-se também obliteração dos grandes ramos elásticos do hilo (Figura 12). Histologicamente observam-se trombos em diferentes estágios de organização, sendo típicas as lesões do tipo *colander*, palavra que significa peneira, tendo em vista a presença de numerosos vasos neoformados no interior da artéria ocluída (Figura 13).

Figura 12 - Hilo pulmonar seccionado, onde se observa grande trombo (T) ocluindo completamente a luz da artéria pulmonar.

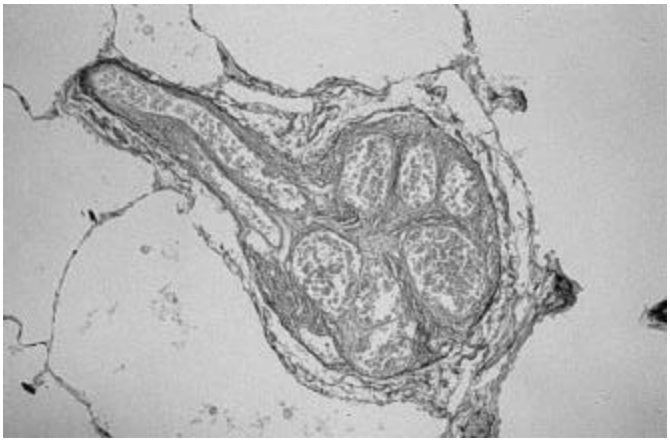


Figura 13 - Fotomicrografia de artéria pulmonar periférica com trombose recanalizada (“colander lesions”). Note que a túnica média é delicada e que há numerosos espaços vasculares preenchidos por hemácias. Verhoeff contracorado com van Gieson, objetiva 40x.

1.3.8. *Granulomas*

A esquistossomose mansônica é uma das causas de hipertensão pulmonar a ser considerada em pacientes provenientes de áreas endêmicas. Admite-se que as lesões sejam uma conseqüência da embolização de ovos dos vermes que vivem nas veias mesentéricas, através de um curto-circuito (veias mesentéricas-veias sistêmicas) que se estabelece pela presença de hipertensão portal. Ocluindo as artérias periféricas, esses ovos promovem uma reação granulomatosa local, característica da doença (13).

Todavia, sabemos que a hipertensão portal por si só é uma condição associada à hipertensão pulmonar, como observado na cirrose de diversas etiologias, motivo pelo qual se deve especular se a oclusão vascular por embolia de ovos é um fator secundário na patogênese da hipertensão pulmonar que acompanha a esquistossomose.

1.3.9. *Infiltração neoplásica*

Ocasionalmente podem se desenvolver lesões obstrutivas da parede de artérias pulmonares no contexto de uma linfangite carcinomatosa pulmonar (14). A infiltração neoplásica, quer venha por via sanguínea através da luz da artéria ou linfática, nesse caso invadindo primeiramente a adventícia, promove espessamento da parede (Figura 14), com proliferação fibrosa reacional da íntima, levando a oclusão e quadro hemodinâmico de hipertensão pulmonar.

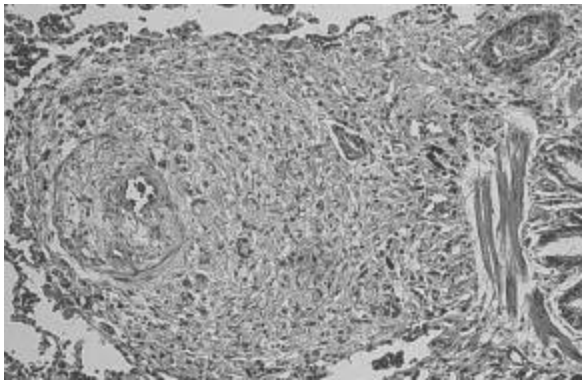


Figura 14 - Artéria pulmonar periférica mostrando parede infiltrada em todas as suas túnicas por células neoplásicas isoladas ou em grupos (adenocarcinoma gástrico). Hematoxilina-eosina, objetiva 16x.

1.4. Classificação histológica das lesões

Na década de 1950, quando a cirurgia cardíaca se iniciava como perspectiva real de tratamento dos defeitos cardíacos congênitos, Donald Heath e Jesse Edwards (15) propuseram um sistema de classificação qualitativa das lesões morfológicas de hipertensão pulmonar. Em graus de I a VI, distribuíram as lesões em uma ordem que acreditavam ser evolutiva.

Grau I = Hipertrofia da túnica média
Grau II = Hipertrofia da túnica média acompanhada de espessamento intimal
Grau III = Espessamento intimal com fibrose oclusiva da luz vascular
Grau IV = Lesões plexiformes
Grau V = Lesões angiomatóides
Grau VI = Arterite necrotizante

Muitas décadas depois reconhecemos que há certas limitações nesse sistema, principalmente se usado na avaliação de biópsias pulmonares. Em primeiro lugar, as lesões mais graves aparecem de forma esparsa e portanto, uma pequena amostra pode não ser representativa do verdadeiro grau de doença. Além disso, diversas tentativas de correlacionar grau histológico com gravidade clínica ou hemodinâmica da doença não foram bem sucedidas.

Outro sistema de classificação foi concebido, por Rabinovitch (16) e colaboradores, visando à quantificação das lesões mais precoces como hipertrofia da túnica média e número de artérias periféricas, porém com aplicação mais restrita aos casos de alterações secundárias a defeitos cardíacos congênitos. Essa classificação será abordada em detalhes no capítulo sobre hipertensão pulmonar em cardiopatias congênitas.

1.4.1. *Classificação das lesões morfológicas na hipertensão pulmonar primária*

Define-se hipertensão pulmonar primária como uma condição clínica e hemodinâmica de elevação persistente da pressão na artéria pulmonar, sem causa aparente. É importante frisar que *não há lesão morfológica patognomônica* dessa condição. A apresentação histológica é variável, distinguindo-se grupos de doentes com determinadas formas de lesão (17), como se segue:

Arteriopatia – as lesões restringem-se às artérias, podendo apresentar-se como:

- Hipertrofia isolada da média – forma menos freqüente, onde não existem lesões na túnica íntima ou obstruções da luz.
- Arteriopatia plexogênica – hipertrofia da média acompanhada de lesões proliferativas da íntima e lesões de dilatação (plexiformes e angiomatóides)
- Arteriopatia trombótica – além da hipertrofia da média e das lesões intimais há tromboses *in situ,* recentes e em organização.

Venopatia – representada por lesões oclusivas da luz de veias e vênulas, com congestão linfática e dos capilares alveolares. Há também extravasamento de hemácias para dentro de alvéolos e numerosos macrófagos alveolares carregados com hemossiderina.

Microangiopatia – representada por lesões caracterizadas pela proliferação focal de capilares nas paredes alveolares, pleura, brônquios e paredes de veias e artérias. O processo recebe o nome de "hemangiomatose capilar" e é bastante raro. Também ocorrem lesões arteriais como hipertrofia da média e espessamento intimal.

1.4.2. *Valor da biópsia pulmonar*

Em casos de hipertensão pulmonar secundária a cardiopatias congênitas a biópsia pulmonar tem sido realizada com intuito de determinar operabilidade e prognóstico, com parâmetros de análise bem definidos. Esses aspectos serão discutidos especificamente no capítulo sobre o assunto.

Já nos casos de hipertensão pulmonar primária, o valor da biópsia pulmonar é controverso. Embora a análise histológica possa discriminar o tipo específico de lesão vascular em um determinado indivíduo, aparentemente o benefício desse tipo de procedimento parece estar restrito aos casos em que existe suspeita de doença veno-oclusiva, uma vez que esses pacientes respondem de forma diferente dos demais frente à terapêutica com drogas vasodilatadoras. Enquanto indivíduos com formas diferentes de arteriopatia se beneficiam da utilização das drogas citadas, aqueles com doença pulmonar veno-oclusiva podem apresentar agudamente edema pulmonar e óbito frente às mesmas. Deve-se ainda lembrar que lesões de trombose *in situ* podem coexistir com lesões arteriais do tipo plexogênicas, e a distinção dessas duas formas de arteriopatia pode ser bastante difícil em um fragmento de biópsia. A biópsia pode ainda ser útil na hipertensão pulmonar primária na eventualidade de encontrarmos

arterites, o que apontaria para um processo autoimune, ou ainda na eventualidade de se encontrar ovos de *Schistosoma mansoni*, selando a etiologia do processo.

De qualquer forma, se houver opção pelo procedimento, a amostra deverá ser representativa, procurando incluir vasos mais profundos. Para tal, será necessário um fragmento com profundidade de no mínimo 2cm a partir da superfície pleural. Um procedimento que facilita muito o reconhecimento dos vasos e a análise histopatológica é a coleta com pulmão insuflado. O fragmento é obtido preso a uma pinça e assim deixado fixar em solução de formalina a 10% por um mínimo de 12 horas. Os cortes devem ser efetuados paralelamente ao plano de ressecção cirúrgica.

Biópsias transbrônquicas ou muito superficiais não são adequadas para análise pois não amostram quantidade adequada de vasos.

Conforme consenso recentemente publicado (18), o nível de recomendação do procedimento de biópsia pulmonar em pacientes com hipertensão pulmonar é E/A, isto é, a recomendação é altamente justificável, desde que baseada na opinião de especialista.

Referências Bibliográficas

1. Hislop A, Reid L. Pulmonary arterial development during childhood: branching pattern and structure. Thorax 1973, 28:129-135.
2. Haworth SG, Hislop AA. Pulmonary vascular development: normal values of peripheal vascular structure. Am J Cardiol 1983; 52:578-583.
3. Newby AC, Zalstsman AB. Molecular mechanisms in intimal hyperplasia. J Pathol 2000; 190:300-309.
4. Tuder RM et al. The pathobiology of pulmonary hypertension. Endothelium. Clin Chest Med 2001; 22:405-418.
5. Rabinovitch M. Pathobiology of pulmonary hypertension. Extracellular matrix. Clin Chest Med 2001; 22:433-449.
6. Rabinovitch M. Pulmonary hypertension: pathophysiology as a basis for clinical decision making. J Heart Lung Transpl 1999; 18:1041-1052.
7. Stenmark KR, et al. Severe pulmonary hypertension and arterial adventitial changes in newborn calves at 4300 m. J Appl Physiol 1987; 62:821-830.
8. Chazova I, et al. Pulmonary artery adventitial changes and venous involvement in primary pulmonary hypertension. Am J Pathol 1995; 146:389-397.
9. Aiello VD, et al. An immunohistochemical study of arterial lesions due to pulmonary hypertension in patients with congenital heart defects. Cardiol Young 1994; 4:37-43.
10. Meyrick B, Brigham KL. Repeated Escherichia coli endotoxin-induced pulmonary inflammation causes chronic pulmonary hypertension in sheep. Structural and functional changes. Lab Invest 1986; 55:164-176.
11. Tuder RM, et al. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. Am J Pathol 1994; 144:275-285.
12. Mesa RA, et al. Human immunodeficiency virus infection and pulmonary hypertension: two new cases and a review of 86 reported cases. Mayo Clin Proc 1998; 73:37-45.
13. Guimarães A, Guimarães I. Pulmonary Schistosomiasis. In: Sharma OP, Ed. Lung disease in the tropics. Marcel Dekker, Inc., New York, 1991, pp. 319-339.
14. Aiello VD, et al. Severe pulmonary hypertension due to carcinomatous lymphangitis of the lungs associated with unsuspected gastric cancer. Am Heart J 1988; 116:197-198.
15. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease. Circulation 1958; 18:533-544.
16. Rabinovitch M, et al. Lung biopsy in congenital heart disease: a morphometric approach to pulmonary vascular disease. Circulation 1978; 58:1107-1122.

17. Pietra GG. The pathology of primary pulmonary hyperetnsion. In: Primary pulmonary hypertension. Rubin LJ, Rich S, Eds. Marcel Dekker, Inc. New York, 1997, pp. 19-61.
18. McGoon M, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2004; 126:14S-34S.

2. Diagnóstico da hipertensão pulmonar

Antonio Carlos C. Carvalho, Dirceu Rodrigues Almeida, Antonio Augusto Lopes

A hipertensão pulmonar é um achado freqüente sendo conseqüência de uma série de patologias que afetam o coração esquerdo, a drenagem venosa pulmonar, a circulação arterial pulmonar, sendo conseqüência também de doenças pulmonares que afetam o interstício e parênquima pulmonar (1). A simples presença de hipertensão pulmonar na vigência de qualquer cardiopatia ou pneumopatia está associada a um pior prognóstico e aumenta o risco de eventuais intervenções terapêuticas (2). Com a possibilidade de um diagnóstico preciso através de métodos não invasivos como a ecocardiografia bidimensional com Doppler a hipertensão pulmonar tem-se tornado um diagnóstico muito comum na prática clínica, porém, sua interpretação, diagnóstico etiológico e abordagem terapêutica continuam sendo um desafio para o clínico. Ressaltamos que tem havido muitos progressos no conhecimento dos mecanismos fisiológicos e etiopatogênicos que envolvem a hipertensão pulmonar, porém não em consensos e recomendações numa abordagem terapêutica mais ampla, existindo falta de conhecimentos em várias áreas envolvidas no problema (3). As recomendações existentes foram elaboradas originalmente para os pacientes com hipertensão pulmonar primária, porém estas devem ser consideradas no tratamento de outras modalidades de hipertensão pulmonar. Neste contexto é de grande importância a avaliação hemodinâmica para diagnóstico, a determinação etiológica e dirigir o tratamento para os mecanismos hemodinâmicos envolvidos na hipertensão pulmonar (4).

2.1. Definição e classificação

Hipertensão pulmonar é uma condição patológica e está presente quando a pressão sistólica pulmonar e pressão média excedem 30 e 25 mmHg respectivamente em repouso ou quando a pressão sistólica pulmonar excede 35 mmHg e a pressão média pulmonar é superior a 30 mmHg durante o esforço (5). Cabe ressaltar que em idosos a pressão arterial pulmonar pode ser mais elevada, principalmente durante o esforço, mesmo na ausência de qualquer patologia (4). Por se tratar de um diagnóstico hemodinâmico, a sua interpretação e valorização tem que ser considerada nesta perspectiva, pelas suas implicações terapêuticas. A hipertensão pulmonar é habitualmente classificada segundo a etiologia em primária e secundária, sendo

esta a última conseqüência de uma doença associada. Esta classificação é limitada e nem sempre útil na prática clínica. A Organização Mundial de Saúde, em 1998, propõe uma classificação de hipertensão pulmonar mais ampla, levando-se em consideração o diagnóstico etiológico e a orientação terapêutica (1). Em 2003, acontece em Veneza uma nova reunião, para uma revisão de conceitos fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos. Desta reunião resulta uma nova classificação (6), a qual é adotada no presente, sendo como a anterior, baseada em cinco itens conforme demonstrado no Quadro 1. Observa-se entretanto, que em comparação com a classificação de 1998, a atual elimina os termos "hipertensão pulmonar primária" e "secundária". Assim, a forma anteriormente designada por "primária", passa a ser chamada "hipertensão arterial pulmonar idiopática" (esporádica ou familial). Esta entidade, figura no Grupo 1 (Quadro 1), juntamente com outras, e o referido grupo passa a denominar-se Hipertensão Arterial Pulmonar.

Quadro 1 – Classificação da hipertensão pulmonar de acordo com o 3º Simpósio Mundial em Hipertensão Arterial Pulmonar, Veneza, 2003

1. Hipertensão Arterial Pulmonar
1.1. Idiopática
1.2. Familial
1.3. Relacionada a DTC, CCg, H portal, HIV, drogas, toxinas e outras
1.4. HAP com significante envolvimento venoso e/ou capilar
1.5. Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
2. Hipertensão Pulmonar por doença do coração esquerdo
2.1. Doença cardíaca atrial ou ventricular esquerda
2.2. Valvulopatia
3. Hipertensão Pulmonar por doença pulmonar e/ou hipóxia
3.1. Doença pulmonar obstrutiva crônica
3.2. Doença pulmonar intersticial
3.3. Distúrbios durante o sono, hipoventilação alveolar, exposição crônica a grandes altitudes
3.4. Anormalidades do desenvolvimento
4. Hipertensão Pulmonar por doença trombótica e/ou embólica crônica
4.1. Obstrução tromboembólica das artérias pulmonares proximais
4.2. Obstrução tromboembólica das artérias pulmonares distais
4.3. Embolia pulmonar de origem tumoral, parasitas, corpo estranho
5. Miscelânea
5.1. Sarcoidose, histiocitose, linfangiomatose, crompressão de vasos pulmonares (adenopatias, tumores, mediastinite fibrosante)

2.2. Diagnóstico clínico

A história clínica detalhada desde a infância é fundamental e deve contemplar todas as possibilidades etiológicas (Tabela 1). A hipertensão pulmonar pode se instalar silenciosamente em conseqüência de doenças cardíacas, doenças sistêmicas ou de doenças do parênquima pulmonar ou da vasculatura pulmonar (1,2). O seu diagnóstico geralmente ocorre em fases avançadas das doenças associadas e estas são responsabilizadas pela maioria dos sintomas (4,5,6). O sintoma mais comum é a intolerância ao esforço (dispnéia de esforço) e a fadiga, pelo baixo débito cardíaco, de caráter progressivo e indicativo de disfunção ventricular direita secundária. Ortopnéia está presente mais freqüentemente em pacientes com hipertensão pulmonar pós-capilar ou mista, mas freqüentemente é referida por pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. Já a dispnéia paroxística noturna é altamente sugestiva de hipertensão venocapilar pulmonar. Dor precordial tipo anginosa, aos esforços pode indicar uma cardiopatia isquêmica ou uma isquemia sub-endocárdica do ventrículo direito por redução do fluxo e da pressão de perfusão coronariana. As palpitações são queixas freqüentes e inespecíficas mas podem denunciar a presença de arritmias ventriculares ou supraventricular que são freqüentes na evolução. Síncope ou pré-síncope são sintomas preocupantes, traduzem baixo débito cardíaco por disfunção ventricular direita e/ou arritmia ventricular. Hemoptise ou hemoptóicos podem estar presentes em qualquer forma de hipertensão pulmonar e pode alertar para a possibilidade de tromboembolismo crônico.

O exame físico é extremamente útil para o diagnóstico de hipertensão pulmonar e a sua possível causa. O aumento na intensidade do componente pulmonar (P2) da 2ª bulha cardíaca é o sinal mais consistente, independentemente da etiologia, e sua transmissão para o ápex cardíaco também indica hipertensão pulmonar. Pulsação sistólica no 2º espaço intercostal esquerdo sugere dilatação do tronco pulmonar. Presença de estase jugular, sopro de insuficiência tricúspide e sopro de insuficiência pulmonar são achados secundários à hipertensão pulmonar. Impulsões sistólicas no precórdio e 3ª bulha de ventrículo direito indica dilatação e insuficiência do mesmo. A cianose é um sinal importante, podendo ser secundária a baixo débito e vasoconstrição periférica, forame oval pérveo, cardiopatias com *shunt* direita/esquerda, microfístulas artéria-venosas pulmonares ou inadequação de ventilação/perfusão por doenças da vasculatura ou parênquima pulmonar e mais raramente por doenças hipoventilatórias. Ainda no exame físico do paciente com hipertensão pulmonar, alguns sinais podem chamar a atenção ou direcionar para um diagnóstico etiológico. Baqueteamento digital, cianose central e ausência de sopro cardíaco chamam atenção para cardiopatia

congênita com síndrome de Eisenmenger. Cianose diferencial pode sugerir canal arterial hipertenso. Desdobramento de 2ª bulha, com P2 aumentado, cianose e baqueteamento, sugerem defeito do septo atrial com síndrome de Eisenmenger. Sopros podem ainda indicar estenose mitral, insuficiência mitral, obstrução da via de saída ao ventrículo esquerdo (estenose aórtica, sub-aórtica ou supra-aórtica), causando hipertensão pulmonar pós-capilar. Ausculta de sibilos, roncos, estertores secos pode sugerir doenças pulmonares (bronquite, enfisema, asma, fibrose pulmonar). Fenômeno de Raynaud, lesões cutâneas e artrites podem sugerir colagenoses. Sinais de hepatopatia crônica podem sugerir síndrome hepatopulmonar ou etiologia esquistossomótica.

2.3. Exames laboratoriais

Todos os pacientes com suspeita de hipertensão pulmonar, após minuciosa anamnese e exame clínico deverão ser submetidos a uma série de exames complementares com o objetivo de confirmar a hipertensão pulmonar, avaliar sua severidade, repercussões clínicas, caracterização hemodinâmica e principalmente estabelecer a etiologia e permitir o planejamento terapêutico (6,7). As figuras 1 e 2 resumem a seqüência de procedimentos diagnósticos que devem ser realizados em pacientes com suspeita de hipertensão pulmonar (Figura 1) ou com hipertensão pulmonar manifesta, evidente (Figura 2). Os algoritmos apresentados, estão de acordo com o consenso de Veneza, 2003 (6).

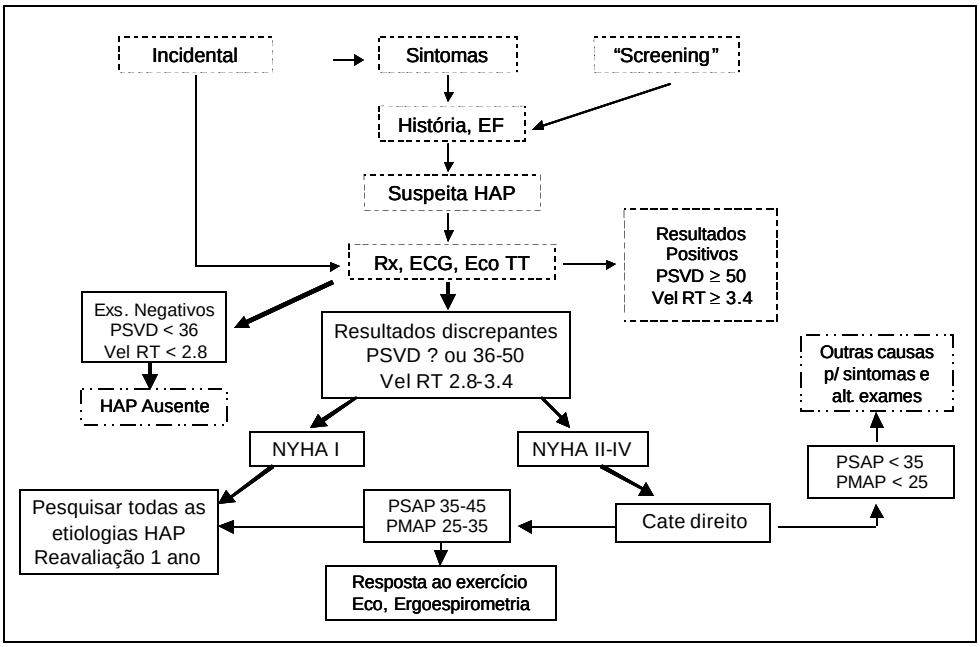


Figura 1 – Seqüência de procedimentos diagnósticos em presença de hipertensão pulmonar provável ou discreta

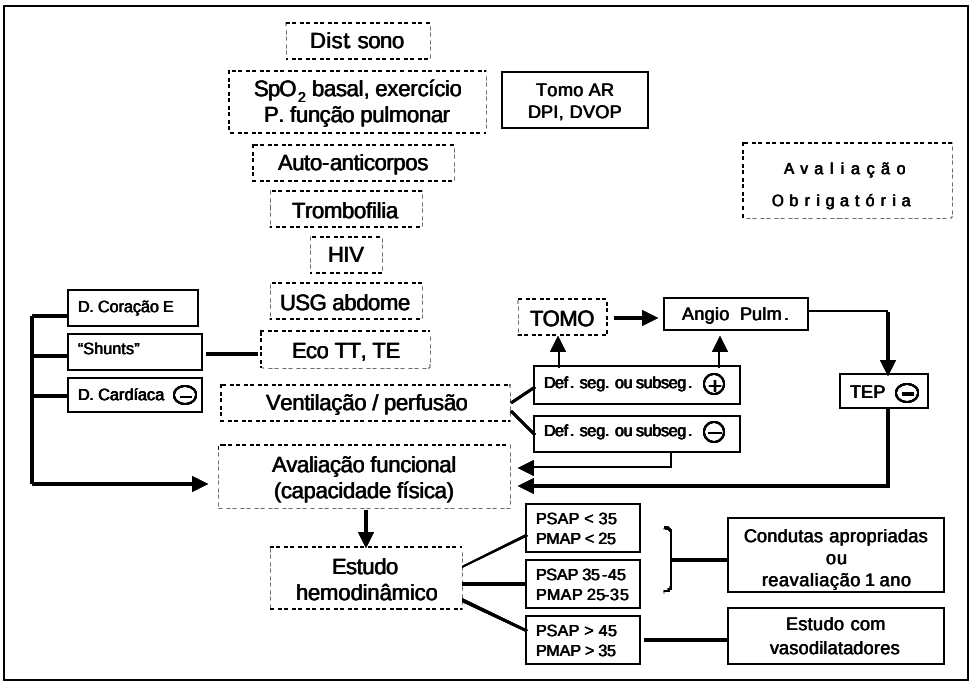


Figura 2 - Seqüência de procedimentos diagnósticos em presença de hipertensão pulmonar manifesta, sintomática

2.3.1. *Eletrocardiograma*

O padrão característico são os sinais de sobrecarga de câmaras direitas, desvio do eixo de QRS para direita (>90°), bloqueio de ramo direito, ondas R amplas em V1, V2 e profundas em V5, V6 com alterações da onda T e segmento ST. A análise cuidadosa do ECG pode sugerir algumas etiologias para hipertensão pulmonar como estenose mitral, cardiopatias congênitas e miocardiopatias.

2.3.2. *Radiografia de Tórax*

A radiografia de tórax é de grande importância em reforçar o diagnóstico de hipertensão pulmonar demonstrando aumento das cavidades direitas, aumento da artéria pulmonar, com atenuação ou desaparecimento dos vasos pulmonares na periferia. A análise do padrão de fluxo pulmonar pode sugerir as cardiopatias de hiperfluxo ou eventual dificuldade de drenagem venosa pulmonar. A radiografia é de grande valia para afastar ou sugerir causas pulmonares como a DPOC, fibrose pulmonar, doença intersticial e doenças granulomatosas.

2.3.3. *Prova Ventilatória*

Exame de grande importância na avaliação da função pulmonar, obstrução de vias aéreas, capacidade de difusão, hipoxemia e hipercapnia que chamam atenção para as doenças parenquimatosas ou bronquiolar pulmonar (3). Na hipertensão pulmonar pré-capilar ou pós-capilar a prova de função pulmonar habitualmente demonstra um componente restritivo leve e reduzida capacidade de difusão do CO_2.

2.3.4. *Polissonografia*

Tem grande utilidade na avaliação de pacientes com possível doença apnéica do sono ou síndromes de hipoventilação alveolar acompanhadas de hipertensão pulmonar, permitindo a quantificação do índice de apnéia e grau de insaturação periférica.

2.3.5. *Cintilografia de ventilação/perfusão pulmonar*

Exame indispensável na avaliação de hipertensão pulmonar, permitindo a suspeita de hipertensão pulmonar secundária ao tromboembolismo pulmonar crônico, quando estamos diante de defeitos perfusionais lobares, segmentares e subsegmentares. Nestas circunstâncias,

recorremos a métodos de imagem como a tomografia helicoidal ou a ressonância nuclear magnética para demonstração de trombos na árvore pulmonar.

2.3.6. *Ecocardiografia bidimensional com Doppler*

A ecocardiografia permite verificar a existência da hipertensão pulmonar, sua quantificação, variabilidade, repercussões para câmaras direitas e avaliações seriadas após intervenções terapêuticas (3,8). São achados freqüentes, a dilatação das cavidades direitas, hipertrofia do ventrículo direito, movimento paradoxal do septo e insuficiência tricúspide. A estimativa da pressão pulmonar através da análise da velocidade de fluxo na válvula pulmonar e do jato regurgitante pela válvula tricúspide, guarda uma ótima correlação com a medida pressórica obtida invasivamente. A combinação da ecocardiografia transtorácica e transesofágica, permite a caracterização de alterações cardíacas estruturais, disfunções valvares e defeitos congênitos com causas de hipertensão pulmonar. A ecocardiografia transesofágica se impõe na suspeita de *shunts* atriais, drenagem anômala ou obstruções de veias pulmonares, *cor triatriatrum,* membrana supramitral e trombos em átrio esquerdo.

2.3.7. *Tomografia helicoidal/ressonância magnética*

A tomografia pode demonstrar a dilatação, compressão ou obstruções de artéria pulmonar e ramos, sendo muito útil na suspeita de tromboembolismo pulmonar crônico (3). A CT de cortes finos é de grande valia na avaliação de doença intersticial pulmonar. A ressonância magnética pode auxiliar no diagnóstico não invasivo de algumas cardiopatias congênitas que comprometem a anatomia da circulação pulmonar.

2.3.8. *Outros exames*

Em pacientes selecionados, exames adicionais são necessários para a elucidação da etiologia ou doenças coexistentes (3,4,5,7). Testes sangüíneos incluindo Hb, Ht (policitemia), eletroforese de hemoglobina (anemia falciforme), anticorpos, antinucleares, fator reumatóide (colagenoses), função tiroideana, função hepática, testes de coagulação (fator anticoagulante lupico, antitrombina III, proteínas C e S), sorologias para vírus HIV, vírus da hepatite B e C. Na suspeita de esquistossomose, são importantes os exames parasitológicos, sorologia, biópsia de válvula retal e presença de hipertensão portal. Por ser um procedimento invasivo a biópsia pulmonar não é recomendada de forma rotineira na avaliação destes pacientes, devendo ser considerada apenas em situações especiais como na suspeita de vasculite ativa, doenças

granulomatosas, infestações parasitárias, doenças intersticiais e doença veno-oclusiva pulmonar (1,3,4,7).

2.4. Estudo hemodinâmico (cateterização cardíaca)

A cateterização cardíaca direita e esquerda pode ser necessária como complementação diagnóstica na hipertensão pulmonar, para determinar a classificação hemodinâmica (pré-capilar, pós-capilar, mista), avaliar e quantificar a severidade da hipertensão pulmonar, avaliar a resistência vascular pulmonar e suas modificações frente a intervenções farmacológicas, procurando algum grau ou potencial de reversibilidade (3,5,7). Na avaliação hemodinâmica, a hipertensão pode ser quantificada em HP leve (PAP média de 25-40 mmHg) moderada (41-55 mmHg) e severa (>55 mmHg) (2,5). Na avaliação hemodinâmica, a hipertensão pulmonar é pré-capilar, quando a PAP e RVP são elevadas e a PCP é normal. Se a PAP está elevada e a RVP é normal, estaremos diante de uma hipertensão pós-capilar. Nas cardiopatias de hiperfluxo, é obrigatória a avaliação da resistência vascular pulmonar, visto que se for igual ou maior que a sistêmica e não se modificar com as provas vasodilatadoras, configura-se uma situação de contra-indicação para correções cirúrgicas dos defeitos (fisiologia de Eisenmenger) (3).

A avaliação da resistência vascular pulmonar e a sua reversibilidade frente às drogas vasodilatadoras é imperativa nos pacientes com disfunção ventricular severa que são candidatos a transplante cardíaco, pois a RVP fixa e acima de 6 Unidades Wood contra indica o transplante cardíaco ortotópico (9).

A angiografia pulmonar pode ser necessária na avaliação de defeitos congênitos ou disfunções valvares, não esclarecidos pelo ecocardiograma. Na suspeita de hipertensão pulmonar por tromboembolismo a angiografia confirma o diagnóstico e auxilia no planejamento cirúrgico (10).

Referências bibliográficas

1. Rich S, ed. Primary pulmonary hypertension. Executive Summary from the World Symposium. Primary Pulmonary Hypertension. France, 1998. http://www.who.int/ncd/cvd/pph-htm>.
2. Peacock AJ. Pulmonary circulation. Chapman e Hall – London, 1996, pp. 1-503.
3. Recomendations on the management of pulmonary hypertension in clinical pratice. British Cardiac Society Guidelines and Medical Pratice Committee, and approved by the British Thoracic Society and the British Society of Rheumatology. Heart 2001; 66:11-13.
4. Chatterjee K, et al. Pulmonary Hypertension. Arch intern Med 2002; 162:1925-1933.
5. Rich S, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. Ann Int Med 1987;107:216-223.
6. Galiè N, Rubin LJ, eds. Pulmonary arterial hypertension. Epidemiology, Pathobiology, assessment, and therapy. JACC 2004; 43(Suppl S):1S-90S.
7. Almeida DR, e col. Hipertensão pulmonar primária. Rev Soc Cardiol Est de São Paulo 2000; 5:576-589.
8. Bossone E, et al. Echocardiographic features of primary pulmonary hypertension. J Am Soc Echocardiog 1999; 12:655-662.
9. Erickson KW, et al. Influence of preoperative transpulmonary gradient on late mortality after orthotopic heart transplantation. J Heart Transplant 1990; 9:526-537.
10. Fedullo PF, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Clin Chest Med 1975; 16:353-374.

3. Características hemodinâmicas normais e patológicas da circulação pulmonar. Avaliação funcional e critérios de resposta a estímulos vasodilatadores

Eulógio Emilio Martinez Filho, Luiz Junya Kajita, Jamil Ribeiro Cadê

A circulação pulmonar caracteriza-se por ser, em condições normais e em adultos, um circuito de baixa pressão, alta capacitância e baixa resistência ao fluxo sanguíneo (cerca de um décimo da sistêmica). Através do recrutamento de capilares e arteríolas, o leito vascular pulmonar pode acomodar grandes volumes sanguíneos, com leve aumento na sua pressão arterial (1). Em condições de esforço físico, observa-se um aumento de até 50% do fluxo, sem grandes aumentos na pressão arterial pulmonar (PAP). Esta propriedade de recrutamento vascular se dá graças a sua formação anatômica e a interações bioquímicas das células endoteliais. Os vasos pré-capilares têm, a medida que se ramificam e diminuem de calibre, uma diminuição da camada elástica e perda da camada muscular, chegando às arteríolas acinares, providas de fina camada íntima e lâmina elástica única (2). Na íntima encontram-se as células endoteliais que são capazes de regular o tônus vasomotor, a síntese de substâncias fibrinolíticas, além de participar na permeabilidade vascular (3). O endotélio é responsável por diversos compostos vasoativos, alguns com função vasodilatadora como o óxido nítrico e as prostaciclinas, outros com função vasoconstrictora como a endotelina, a angiotensina II e os endoperóxidos.

Anormalidades nesses complexos mecanismos reguladores podem resultar em aumento no fluxo sanguíneo e/ou na resistência vascular, gerando a hipertensão pulmonar (HP). Em indivíduos sadios e ao nível do mar, a pressão sistólica na artéria pulmonar (PAPs) é de 18 a 25 mmHg e a pressão média (PAPm) de 12 a 16 mmHg (1,4). A medida do gradiente transpulmonar normal (PAPm menos a pressão átrio esquerdo ou a pressão de oclusão pulmonar (*wedge*)) é de 9 mmHg; a resistência vascular pulmonar (RVP) normal é menor que 4 Unidades Wood (1 Unidade Wood = 80 dynas.s.cm-5) (4). Define-se HP quando a PAPm é superior a 25 mmHg em repouso, ou 30 mmHg durante esforço, ou quando a RVP é superior a 4 Unidades Wood, ou quando o gradiente transpulmonar é superior a 10-12 mmHg (4,5). Apesar de métodos não invasivos permitirem a inferência dos valores de pressão na artéria pulmonar, a definição de HP baseia-se em medidas de pressão diretamente da circulação pulmonar através do cateterismo cardíaco direito. Através do cateterismo, além da medida da

pressão de oclusão capilar pulmonar (*wedge*), pode-se calcular a resistência, o gradiente transpulmonar e o débito cardíaco; estudos angiográficos permitem a definição da anatomia cardíaca e a identificação *shunts* sistêmico-pulmonares. O cateterismo permite também avaliar a responsividade do leito sanguíneo frente a diversos estímulos farmacológicos, obtendo-se importantes informações prognósticas no paciente com hipertensão pulmonar (6).

3.1. Cateterismo cardíaco direito

3.1.1. *Princípios Gerais*

A circulação pulmonar, assim como a sistêmica, obedece a princípios físicos que regem as características do fluxo sanguíneo entre a artéria pulmonar e as veias pulmonares e átrio esquerdo. Tais princípios são: a lei de Ohm e a relação de Poiseuille-Hagen (7). No caso da lei de Ohm, define-se que a resistência entre dois pontos ao longo de um tubo é igual a diferença de pressão entre esses pontos, dividida pelo fluxo. No caso do leito vascular pulmonar, sua resistência (RVP) será o quociente entre a diferença de pressão entre a artéria (PAP) e veia pulmonar (PVP), pelo fluxo sanguíneo pulmonar (Qp).

$$\underline{RVP = (PAP - PVP) \div Qp} \qquad \textbf{(1)}$$

Para avaliar variações na PAP, a fórmula anterior pode ser modificada:

$$\underline{PAP = PVP + RVP \times Qp} \qquad \textbf{(2)}$$

Assim, a elevação da pressão arterial pulmonar pode ocorrer em consequência da elevação da pressão venosa pulmonar, da resistência vascular pulmonar ou do fluxo sanguíneo. Porém tais fatores não são completamente independentes, de modo que a PAP pode permanecer constante com o aumento do Qp, desde que haja uma queda na RVP por vasodilatação arterial, mantendo constante o produto RVP x Qp.

Outros fatores que influenciam na resistência ao fluxo podem ser aproximadamente determinados pela relação de Poiseuille-Hagen (7), que descreve:

$$\text{Resistência} = 8 \times L \times \eta \div \pi \times r^4 \qquad \textbf{(3)}$$

Onde "L" é o comprimento do tubo, "r" é o raio interno e "η" a viscosidade do fluído. Quando aplicada ao pulmão, algumas diferenças devem ser lembradas, pois a relação de Poiseuille-Hagen se aplica em condições ideais (8,9). Contudo, o sangue apesar de sua natureza complexa, em condições de hematócrito normal, tem comportamento que se assemelha ao de um líquido Newtoniano (10). As paredes das pequenas artérias pulmonares não são lisas, havendo ramos laterais e curvaturas. O fluxo sanguíneo para os pulmões é pulsátil, necessitando-se de maior energia para vencer a inércia e acelerar o sangue a cada ejeção do ventrículo direito, além das artérias pulmonares serem "tubos" distensíveis: variações de pressão alteram o raio arterial, sendo a relação pressão-fluxo não linear (11). Além disso, os pulmões contêm vários vasos em paralelo, que não se abrem ao mesmo tempo, havendo portanto raios diferentes em diferentes zonas pulmonares.

A despeito destas diferenças, os princípios gerais das mudanças nos fatores físicos como viscosidade e raio se aplicam à circulação pulmonar. A resistência vascular pulmonar é diretamente relacionada à viscosidade do sangue e inversamente ao raio do leito vascular elevado à quarta potência. Aumento na viscosidade ou diminuição do raio levam a aumento da PAP e da RVP.

3.1.2. *Os achados hemodinâmicos do cateterismo cardíaco direito (12)*

Quando se avalia um paciente com suspeita de hipertensão pulmonar, a introdução de catetéres pelo sistema venoso profundo até a artéria pulmonar, passando pelo átrio direito, valva tricúspide, ventrículo direito e valva pulmonar, tem como objetivo determinar as pressões e registrar as curvas em cada câmara citada, obtendo-se os elementos necessários para o diagnóstico de hipertensão pulmonar e de suas possíveis etiologias, como por exemplo, *shunts* intracardíacos ao nível do átrio ou ventrículo. Além disso, podemos, pelo método de Fick ou pela determinação da oximetria sanguínea, determinar o débito cardíaco, que é importante para o cálculo da resistência pulmonar (Fórmula 1, acima).

A figura A evidencia a curva de pressão do átrio direito (AD). A onda “a” segue o início da onda “p” no eletrocardiograma e representa a sístole atrial. A onda “c” é consequente à contração ventricular e fechamento da valva tricúspide. Por sua vez, a onda “v” resulta do enchimento do átrio direito com a valva tricúspide fechada. A queda na pressão após a onda “a”, o descenço “x”, é devida ao relaxamento atrial, enquanto o descenço “y”, que segue a onda “v”, representa a diminuição de pressão no átrio direito com a abertura da valva tricúspide no início da diástole. Normalmente a onda “a” excede a onda “v” em 2-3 mmHg, mas nenhuma ultrapassa 8-9 mmHg. Aumentos na onda “a” podem ocorrer na hipertensão pulmonar, na estenose ou atresia pulmonar, na redução da complacência do ventrículo direito e na estenose tricúspide. A onda “v” ampla sugere insuficiência tricúspide, anomalia de Ebstein, ou *shunt* ventrículo-AD. Porém, como o AD e as veias cavas são muito complacentes, podendo acumular grandes volumes sem alteração na pressão, a ausência de onda “v” ampla não afasta tais diagnósticos.

A figura B mostra o traçado de pressão do ventrículo direito (VD). A curva tem rápido ascenço durante a contração isovolúmica do VD, um platô durante a sístole (fase de ejeção) e queda na pressão, chegando próximo a zero, durante o relaxamento isovolúmico; observa-se então um leve ascenço até a pressão diastólica final de VD. Normalmente o pico de pressão sistólica é menor que 30 mmHg e a pressão diastólica final (que corresponde ao pico da onda “a” no traçado atrial) é menor que 7 mmHg. Na presença de defeito do septo ventricular amplo, as pressões ventriculares se igualam e observa-se uma elevação na pressão do VD. Outras causas desta elevação são a hipertensão pulmonar ou, na sua ausência, obstruções na via de saída do VD.

A figura C ilustra o traçado de pressão na artéria pulmonar, onde a PAPs (pressão sistólica da artéria pulmonar) é menor que 30 mmHg e a média menor que 20 mmHg. Causas de elevação da pressão da artéria pulmonar incluem estenose de ramos da artéria pulmonar, obstrução arteriolar pulmonar, obstrução venosa pulmonar, hipertensão atrial esquerda e falência do ventrículo esquerdo. Outras causas são as comunicações entre a aorta e a artéria pulmonar (como na persistência do canal arterial) e entre os ventrículos, na ausência de estenose valvar pulmonar, que levam ao hiperfluxo da circulação pulmonar. Na presença de HP, uma pressão de pulso (PAP sistólica menos PAP diastólica) menor que 40% do pico da pressão sistólica sugere uma resistência fixa (doença arteriolar pulmonar ou obstrução venosa pulmonar), enquanto pressão de pulso ampla, maior que 60% do pico sistólico, sugere alto fluxo e queda na resistência.

Figura A, B, C mostrando respectivamente os traçados de pressão no átrio direito, ventrículo direito e artéria pulmonar.

Através da análise da curva de pressão da artéria pulmonar, Nakayama e colaboradores (13) mostraram que foi possível diferenciar duas condições etiológicas de HP: o tromboembolismo pulmonar crônico (TPC) e a hipertensão pulmonar primária (HPP). Tal demonstração baseou-se no fato de que no TPC há comprometimento de artérias pulmonares maiores (ramos principais e segmentares), enquanto a HPP compromete as pequenas arteríolas. No primeiro caso há maior resistência das artérias proximais sem comparável aumento na resistência periférica. A curva de pressão neste caso caracteriza-se por elevada pressão de pulso, baixa pressão arterial média e baixa pressão diastólica em relação a HPP. Quando as arteríolas estão comprometidas, no caso da HPP, a curva de pressão se caracteriza por baixa pressão de pulso e níveis mais elevados das pressões arteriais pulmonares média e diastólica. Porém, tais medidas hemodinâmicas não foram suficientes para separar as duas situações com segurança. Nos pacientes estudados (22 com TPC e 12 com HPP), os autores desenvolveram índices mais sensíveis para tal diferenciação, entre eles o valor da pressão de pulso dividido pela pressão arterial pulmonar média (chamado de pressão de pulso fracionada); a relação entre o desvio padrão da pressão da artéria pulmonar média em um ciclo cardíaco pela pressão arterial pulmonar média (chamado de coeficiente de variação); e a avaliação da área sob a curva de pressão da artéria pulmonar. Para cada uma destas três variáveis, houve uma diferenciação significativa entre as duas situações, com a pressão de pulso fracionada maior no TPC do que na HPP (1,41±0,20 e 0,80±0,18, respectivamente, com $p<0,001$), com um valor de corte de 1.1. Em relação ao coeficiente de variação, este foi significamente maior no TPC do que HPP (0,45±0,06 e 0,25±0,06, respectivamente, com $p<0,001$), com um valor de corte entre os dois grupos de 0.35. Quando se comparou a área sob a curva, levando-se em

conta o tempo para atingir a metade desta área, dividido pelo tempo total desta área, observou um menor índice para o TPC do que para a HPP (0,35±0,02 e 0,43±0,03, p<0,001). Conseqüentemente tais autores demonstraram através do cateterismo cardíaco direito e análise da curva de pressão da artéria pulmonar, uma diferenciação entre o TPC e HPP, de grande importância não só como auxílio diagnóstico para os métodos não invasivos, quando estes não são conclusivos, mas também visando a terapêutica, uma vez que para o TPC há métodos de correção cirúrgica, como a tromboendarterectomia.

3.2. Resposta aos Vasodilatadores

3.2.1. *Importância*

A despeito dos avanços no manejo perioperatório, a falência da circulação à direita resulta em significante morbi-mortalidade (14-16). A hipertensão pulmonar pode ser responsável por falência abrupta de VD no coração transplantado (17-20), pelo que a HP pré-operatória representa uma contra-indicação relativa ao transplante cardíaco (21,22). Em vários centros, a avaliação pré-operatória de pacientes a serem submetidos a transplante cardíaco inclui o cálculo da resistência vascular pulmonar (RVP), da resistência vascular pulmonar indexada (RVPi = RVP ÷ superfície corpórea) e do gradiente transpulmonar (GTP). Porém, desde os primeiros relatos documentando a relação entre RVP elevada e risco de morte por falência cardíaca, concluiu-se ser necessária uma melhor caracterização da HP (14-20). Alguns investigadores têm empregado uma subdivisão da HP em “fixa” e “reativa”, com base na ausência ou presença de resposta ao nitroprussiato de sódio (23).

Chen e colaboradores (24) avaliaram dados hemodinâmicos de 476 pacientes candidatos a transplante cardíaco, medindo através do catéter pulmonar a PAD, PAP, PWedge (PW) e o débito cardíaco pelo método de termodiluição, calculando-se a RVP, RVPi e GTP. Nos pacientes (n=119) com RVP ≥2.5 Unidades Wood e PAP ≥50 mmHg, fizeram-se novas medidas após o uso do nitroprussiato de sódio, na dose inicial de 25 mcg/min, com doses crescentes até obter-se como resposta: (a) queda da RVP <2.0 Unidades Wood ou (b) queda da pressão sistólica da artéria pulmonar abaixo de 50 mmHg ou (c) queda da pressão arterial sistêmica média abaixo de 65 mmHg. Seus resultados permitiram dividir os pacientes em três grupos, de acordo com a mortalidade no pós-operatório em 30 dias:

Risco Baixo:	pacientes com RVP <2 W; RVPi <4 W/m^2; GTP <10
Risco Intermediário:	RVP 2 a 3 W; RVPi 4 a 7 W/m^2; GTP 10 a 14
Risco Alto:	RVP ≥4 W; RVPi ≥8 W/m^2; GTP ≥15

Tabela 1 - Mortalidade em trinta dias, de acordo com cada parâmetro avaliado

Grupo	**RVP**	**RVPi**	**GTP**
Risco Baixo	5,1 %	5,7 %	4,9%
Risco Intermediário	10,6 %	12,9 %	14,0 %
Risco Alto	17,7 %	18,0 %	21,0 %

RVP, resistência vascular pulmonar; RVPi, resistência vascular pulmonar indexada; GTP, gradiente transpulmonar

Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de alto e baixo risco.

Pacientes com HP “fixa” tiveram incidência de morte quatro vezes maior do que os pacientes sem HP no pré-operatório. A mortalidade foi menor no grupo de pacientes com HP “reativa” em relação aos que não apresentaram redução significante da HP em resposta ao agente vasodilatador. Os pacientes ”reativos”, no entanto, tem mortalidade pós-transplante cerca de três vezes maior em comparação aos pacientes que não apresentam hipertensão pulmonar.

Além de ser um marcador de sobrevida (25), o teste com vasodilatador identifica os pacientes que mais se beneficiarão da terapêutica medicamentosa crônica (26,27) e do uso de óxido nítrico inalatório no pós-operatório de transplante cardíaco (28). Nenhum outro método, seja baseado em dados obtidos por biópsia pulmonar (29), seja através do estudo hemodinâmico isolado (30), conseguiu predizer com segurança a mortalidade. Autores sugerem que pacientes com RVPi >6 a 8 W/m^2 tem pior prognóstico, independente da biópsia pulmonar (31-33), enquanto aqueles que respondem ao teste com queda para menos de 6 a 8 W/m^2 evoluem melhor no pós-operatório (30).

3.2.2. *Outros vasodilatadores*

Quando se usam vasodilatadores sistêmicos, como o nitroprussiato endovenoso, há aumento no risco para desenvolver hipotensão sistêmica e de aumento no *shunt* intrapulmonar, o que pode agravar a hipoxemia (34).

O uso do oxigênio inalatório fornece a medida padrão em relação à resposta vasodilatadora do leito pulmonar (35,36). No entanto, pode haver falência na resposta em alguns pacientes que apresentam comprometimento vascular reativo (25,37). O óxido nítrico inalatório (NOi) seria nestes casos uma opção, visto que, pelas suas propriedades vasodilatadoras e sua seletividade para o leito pulmonar, apresenta mínimos efeitos sistêmicos e não aumenta o shunt intrapulmonar. Dados de Andrew e colaboradores (38), mostraram que em pacientes com HP, a RVP reduziu-se significativamente em 36% com o uso do O_2 a 100% e em 35% com óxido nítrico isolado (NO a 80 ppm). Nesse estudo, dos 10 pacientes que não responderam ao oxigênio, 4 responderam ao NO, enquanto que dos 14 pacientes que não responderam ao NO, 8 responderam ao oxigênio a 100%. Não houve diferenças significativas entre os dois grupos (oxigênio e NO) com relação a PA sistêmica, resistência vascular sistêmica, pressão atrial direita, pressão atrial esquerda, frequência cardíaca, pH e pCO_2 sanguíneos. O pO_2 foi superior quando do uso de oxigênio a 100%.

No grupo em que os autores compararam oxigênio a 100% e a associação NO (80 ppm) + oxigênio em altas frações inspiradas, houve maior redução na RVP, desta vez significativa, com a associação NO+O_2, do que com O_2 a 100%. Dos 9 pacientes que não responderam ao O_2 isolado, 6 responderam à mistura gasosa. Observou-se uma redução significativa na PAP média de 63 mmHg para 57 mmHg com O_2 a 100% e para 50 mmHg com a associação dos gases, a despeito de um aumento no fluxo pulmonar, inclusive com aumento significativo da pressão no átrio esquerdo, possivelmente por melhor passagem do sangue pela circulação pulmonar. A PA sistêmica após o uso de oxigênio a 100% e após NO+O_2 apresentou aumento semelhante (de 76 mmHg para 80 mmHg com O_2 e para 83 mmHg com NO+O_2). O índice cardíaco, a resistência vascular sistêmica, a pressão atrial direita, a frequência cardíaca, o pH e o pCO_2 sanguíneos não se modificaram. Não se observaram efeitos tóxicos entre os pacientes estudados.

Vários outros agentes vasodilatadores foram testados, entre eles: tolazolina (39), isoproterenol (40), nifedipina (41), prostaciclina (42), amrinone (43), cloreto de Magnésio-ATP

(44) e substâncias que aumentam o GMP cíclico, como o dipiridamol (45,46) e o peptídio atrial natriurético (47). Porém, devido à praticidade do emprego de oxigênio a 100% e de nitroprussiato de sódio ou óxido nítrico inalatório, tais fármacos têm papel experimental. Existem relatos de possível efeito deletério das altas frações de oxigênio, inclusive com elevação da RVP e queda do débito cardíaco (48,49), não observado no estudo citado. Deve-se empregar outro vasodilatador, por exemplo, óxido nítrico inalatório ou nitroprussiato de sódio endovenoso, quando não se obtém queda na RVP após oxigênio a 100%. Esta medida é importante pois como já foi descrito acima, permite classificar a HP como "reativa", o que se associa a menor morbi-mortalidade no pós-operatório de transplante cardíaco; além disso, provê informações de operabilidade de lesões cardíacas, permite antecipar a probabilidade de HP persistente no pós-operatório dos pacientes com comportamento "fixo", e melhor resultado do tratamento farmacológico naqueles que têm vasodilatação ao teste.

3.3. Angiografia seletiva da artéria pulmonar na hipertensão pulmonar

A angiografia da artéria pulmonar objetiva avaliar mudanças estruturais no leito vascular em estados hipertensivos pulmonares (50-52). Por esta técnica, anormalidades podem ser determinadas, como tortuosidades dos vasos, número de vasos supranumerários, obstrução das artérias pulmonares, avaliação do enchimento capilar e a rapidez do fluxo através do pulmão, além do refluxo de contraste que ocorre quando há elevação da pressão na artéria pulmonar. Estas alterações angiográficas se correlacionam com mudanças estruturais nos vasos pré-acinares superiores ao grau III da classificação microscópica de Heath-Edwards (50) para HP. Tal classificação microscópica (53) divide as alterações estruturais em 6 graus, de acordo com achados microscópicos, como apresentado na tabela.

Tabela 2 – Classificação de Heath-Edwards (53).

Classificação	Achados Microscópicos
Grau I	Hipertrofia da camada média
Grau II	Hipertrofia da camada íntima
Grau III	Oclusão da luz dos vasos por hiperplasia intimal
Grau IV	Dilatação das artérias / arteríolas
Grau V	Presença de formação angiomatóide
Grau VI	Presença de necrose fibrinóide

A angiografia permite boa correlação com achados a partir do grau III de Heath-Edwards. A importância reside no fato de que as alterações microscópicas Grau I e II são provavelmente reversíveis quando a alteração que leva ao aumento da RVP seja corrigida, enquanto as alterações Grau V e VI são provavelmente irreversíveis. Porém, como já foi dito anteriormente, o melhor método para predizer tal “reversibilidade” é o teste com vasodilatador, independentemente da biópsia pulmonar, visto que áreas do pulmão podem ter graus de alterações microscópicas diferentes e serem “recrutadas” com o uso do vasodilatador. Tamanho é o interesse em correlacionar dados da angiografia e achados microscópicos, que Rabinovitch e colaboradores (54) formularam um esquema com 3 graus diferentes, levando-se em conta a hipertrofia das arteríolas e presença da camada muscular anormal nas arteríolas acinares, com os dados do cateterismo cardíaco e angiografia da artéria pulmonar, como se pode observar na seguinte tabela. Esta correção é válida para pacientes com comunicações intra-cardíacas, que resultam em *shunt* de esquerda para direita com aumento do fluxo pulmonar.

Tabela 3 - Qp = fluxo pulmonar; PAPm = pressão média na artéria pulmonar; RVP = resistência vascular pulmonar; ↑ = aumentado; N = normal; ±↑ pode estar normal ou aumentado

Grau	Achados Microscópicos	Achados Hemodinâmicos			Achados Angiográficos
		Qp	PAPm	RVP	
A	Extensão da camada muscular até artéria periférica	↑	N	N	Afilamento das artérias axiais
B	Alterações em A associadas a importante hipertrofia medial até arteríolas acinares	↑	↑	N	Afilamento abrupto
C	Redução no número de artérias acinares	±↑	↑	↑	Afilamento mais importante que em B

Nessa classificação, os autores associam achados microscópicos e dados do cateterismo cardíaco (Qp, PAPm, RVP) a achados angiográficos. Sabe-se que a presença de camada muscular nas arteríolas acinares é um achado anormal, existente nos pacientes com hipertensão pulmonar, decorrente provavelmente de mecanismo inicialmente protetor ao regime de hiperfluxo. Os dados hemodinâmicos refletem tais alterações, com elevação inicial do fluxo, sem alterações na pressão arterial pulmonar ou na resistência vascular. Com a evolução do processo de espessamento da camada média das arteríolas, observa-se um maior nível tensional e por fim, nos estágios avançados, elevação da RVP. Nesta fase, devido a elevação importante da RVP, pode haver redução no fluxo pulmonar, até mesmo uma inversão do fluxo, como por exemplo, nos quadros de Eisenmenger. Na angiografia, os achados são um afilamento na luz das pequenas artérias musculares, tanto mais abrupto quanto maior o grau de espessamento, até a escassez das arteríolas (e conseqüentemente do enchimento capilar) nos estágios avançados. Tal classificação é importante no sentido de salientar que as alterações tanto microscópicas, quanto hemodinâmicas ocorrem paralelamente. É importante salientar que pode haver áreas com diferentes graus de anormalidades microscópicas em um mesmo indivíduo com HP (55) e que níveis pressóricos diferentes podem estar associados a aspectos microscópicos diferentes, principalmente nos pacientes menores de dois anos (56), além do que tais achados microscópicos isolados têm pouca correlação com a reversibilidade da HP.

3.4. Recomendações para o cateterismo cardíaco direito e teste agudo de vasodilatação pulmonar de acordo com o consenso de Veneza, 2003

Em pacientes com hipertensão pulmonar, o cateterismo cardíaco direito é necessário para confirmar a presença do distúrbio, estabelecer o diagnóstico específico e determinar a gravidade (nível de evidência, bom; benefício substancial; nível de recomendação, A). Além disso, o cateterismo cardíaco direito é necessário para a orientação do tratamento (qualidade da evidência, baixa; benefício substancial; nível de recomendação, B). Detalhes a respeito desta orientação, encontram-se disponíveis em recente publicação (57).

O teste agudo de vasodilatação pulmonar encontra-se padronizado, prevendo a utilização de uma das três drogas relacionadas na Tabela 4. A inalação com óxido nítrico é feita em geral por 10 minutos, com circuito fechado, sendo que a concentração de 10ppm é usada na maioria dos casos. Tem sido considerada resposta positiva, a redução de pelo menos 20% na relação entre as resistências vasculares pulmonar e sistêmica (IRVP/IRVS) em relação ao valor basal. Alternativamente, pode-se considerar a queda de pelo menos 10mmHg na pressão arterial pulmonar, desde que o seu valor final (após estímulo vasodilatador) fique abaixo de 40mmHg, na ausência de queda no débito cardíaco.

A grande utilidade da prova de vasodilatação aguda, além de diagnosticar a existência de um componente funcional, vasoconstrutivo, é discriminar os 10% a 20% de pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática, que se beneficiariam do uso crônico de bloqueadores de canais de cálcio. Na prática, entretanto, observa-se que os ideais candidatos para esse tipo de tratamento, são aqueles nos quais se observa uma expressiva redução da resistência pulmonar com estímulo vasodilatador, isto é, queda de por exemplo 40% em relação ao basal.

Os testes de vasodilatação pulmonar em crianças, sobretudo portadores de cardiopatias congênitas, seguem na prática protocolos ligeiramente diferentes de adultos com hipertensão pulmonar idiopática. Não há nível de evidência ou recomendação significante que suportem esta rotina. Na prática, o estímulo vasodilatador é feito com a inalação de oxigênio em concentração de 100%, em sistema fechado e sempre que possível o óxido nítrico é usado em associação. As concentrações de óxido nítrico utilizadas na literatura variam entre 10 e 80ppm, mas acredita-se que na maioria das vezes concentrações entre 10 e 20ppm sejam suficientes. Em crianças, considera-se como resposta positiva, a redução de pelo menos 20% na relação IRVP/IRVS, sendo que o mesmo, na condição após o estímulo vasodilatador, deve atingir um valor final inferior a 0,3.

Referências Bibliográficas

1. Moraes D, Loscalzo J. Pulmonary Hypertension: newer concepts in diagnosis and management. Clin Cardiol 1997; 20:676-682.
2. Fraser RS, et al. The normal chest. In: Fraser RS, et al., eds. Synopsis of Disease of the Chest. 2 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994, pp.1017.
3. Bevilacqua MP. Endothelial-leucocyte adhesion molecules. Ann Rev Immunol 1993; 11:767-772.
4. Weir EK, Reeves JT. Pulmonary Hypertension. New York: Futura, 1984.
5. Rich S, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. Ann Intern Med 1987; 107:216-223.
6. Nihill MR. Clinical management of patients with pulmonary hypertension. In: Moss and Adams´ Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents.
7. Tietjens OG. In: Applied hydro- and aeromechanics; based on lectures of L. Prandtl. New York: Dover, 1957, pp. 14-57.
8. Heymann MA, Hoffman JIE. Pulmonary circulation in the perinatal period. In: Thibeault DW, Gregory GA, eds. Neonatal pulmonary care. Norwalk, Connecticut: Appleton-Century-Crofts, 1986, pp.149-174.
9. Hoffman JIE. Diagnosis and treatment of pulmonary vascular disease: congenital cardiac defects – recent advances. Birth Defects 1972; 8:9-18.
10. Benis AM, et al. Effect of hematocrit and inertial losses on pressure flow relation in the isolated hind paw of the dog. Circ Res 1970; 27:1047-1068.
11. Roos A. Poiseuille´s law and its limitations in vascular systems. Med Thorac 1962; 19:224-238.
12. Bridges ND, Freed MD. Cardiac Catheterization. In: Moss and Adams´ Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents.
13. Nakayama Y, et al. Characteristics of pulmonary artery pressure waveform for differential diagnosis of chronic pulmonary thromboembolism and primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 1997; 29:1311-1316.
14. Griepp RB, et al. Determinants of operative risk in human heart transplantation. Am J Surg 1971; 122:192-197.
15. Kirklin JF, et al. Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation. J Heart Transplant 1988; 7:331-333.
16. Bourge RC, et al. Pretransplantation risk factors for death after heart transplantation: a multiinstitutional study. J Heart Lung Transplant 1993; 12:549-562.

17. Bourge RC, et al. Analysis and predictors of pulmonary vascular resistance after cardiac transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101:432-445.
18. Murali S, et al. Preoperative pulmonary hemodynamics and early mortality after orthotopic cardiac transplantation: the Pittsburgh experience. Am Heart J 1993; 126:896-904.
19. Erickson KW, et al. Influence of preoperative transpulmonary gradient on late mortality after orthotopic heart transplantation. J Heart Transplant 1990; 9:526-537.
20. Kirklin JK, et al. Analysis of morbid events and risk factors for death after cardiac transplantation. J Am Coll Cardiol 1988; 11:917-924.
21. Constanzo MR, et al. Selection and therapy of candidates for heart transplantation: a statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. Circulation 1995; 92:3593-3612.
22. Chen JM, Michler RE. The problem of pulmonary hypertension and the potential recipient. In: Cooper DKC, editor. The transplantation and replacement of thoracic organs. Hingham (MA): Kluwer Publisher; 1997, pp. 177-184.
23. Costard-Jacle A, Fowler MB. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. J Am Coll Cardiol 1992; 19:48-54.
24. Chen JM, et al. Reevaluating the significance of pulmonary hypertension before cardiac transplantation: determination of optimal thresholds and quantification of the effect of reversibility on perioperative mortality. J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 114:627-634.
25. Houde C, et al. Profile of paediatric patients with pulmonary hypertension judged by responsiveness to vasodilators. Br Heart J 1993; 70:461-468.
26. Raffy O, et al. Clinical significance of the pulmonary vasodilator response during short-term infusion of prostacyclin in primary pulmonary hypertension. Circulation 1996; 93:484-488.
27. Rich S, et al. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992; 327:76-81.
28. Foubert L, et al. Use of inhaled nitric oxide to reduce pulmonary hypertension after heart transplantation. J Cardiothorac Vasc Anesth 1993; 7:640-641.
29. Rabinovitch M, et al. Lung biopsy in congenital heart disease: a morphometric approach to pulmonary vascular disease. Circulation 1978; 58:1107-1122.
30. Neutze JM, et al. Assessment and follow-up of patients with ventricular septal defect and elevated pulmonary vascular resistance. Am J Cardiol 1989; 63:327-331.

31. Hoffman JI, et al. Pulmonary vascular disease with congenital heart lesions: pathologic features and causes. Circulation 1981; 64:873-877.
32. Bush A, et al. Correlations of lung morphology, pulmonary vascular resistance, and outcome in children with congenital heart disease. Br Heart J 1988; 59:480-485.
33. Blackstone EH, et al. Optimal age and results in repair of large ventricular septal defects. J Thorac Cardiovasc Surg 1976; 72:661-679.
34. Packer M. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension. Ann Intern Med 1985; 103:258-270.
35. Marshall HW, et al. Effect of breathing oxygen on pulmonary artery pressure and pulmonary resistance in patient with ventricular septal defect. Circulation 1961; 23:241-252.
36. Hals J, et al. Pulmonary vascular resistance in complete atrioventricular septal defect. A comparison between children with and without Down's syndrome. Acta Paediatr 1993; 82:595-598.
37. Bush A, et al. Modification of pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease by prostacyclin therapy. Am Rev Respir Dis 1987; 136:767-769.
38. Andrew MA, et al. Combined effects of nitric oxide and oxygen during acute pulmonary vasodilator testing. J Am Coll Cardiol 1999; 33:813-819.
39. Brammel HL, et al. The Eisenmenger syndrome: a clinical and physiologic reappraisal. Am J Cardiol 1971; 28:679-692.
40. Lupi-Herrera E, et al. The role of isoproterenol in the preoperative evaluation of high pressure, high resistance ventricular septal defect. Chest 1982; 81:42-46.
41. Wimmer M, et al. Hemodynamic effects of nifedipine and oxygen in children with pulmonary hypertension. Cardiovasc Drug Ther 1988; 2:661-668.
42. Bush A, et al. Does prostacyclin enhance the selective pulmonary effect of oxygen in children with congenital heart disease? Circulation 1986; 74:135-144.
43. Robinson B, et al. Selective pulmonary and systemic vasodilator effects of amrinone in children: new therapeutic implications. J Am Coll Cardiol 1993; 21:1461-1465.
44. Brook MM, et al. Use of ATP-MgCl2 in the evaluation and treatment of children with pulmonary hypertension secondary to congenital heart defects. Circulation 1994; 90:1287-1293.
45. Ziegler JW, et al. Dipyridamole, a GMP phosphodiesterase inhibitor, causes pulmonary vasodilation in the ovine fetus. Am J Physiol 1995; 269:H473-H479.
46. Kinsella J, et al. Dipyridamole augmentation of response to nitric oxide. Lancet 1995; 346:647-648.

47. Ivy DD, et al. Atrial natriuretic peptide and nitric oxide in children with pulmonary hypertension after surgical repair of congenital heart disease. Am J Cardiol 1996; 77:102-105.
48. Beekman RH, et al. Cardiovascular effects of breathing 95 percent oxygen in children with congenital heart disease. Am J Cardiol 1983; 52:106-111.
49. Krongrad E, et al. Effect of breathing oxygen in patients with severe pulmonary vascular obstructive disease. Circulation 1973; 47:94-100.
50. Nihill MR, McNamara DG. Magnification pulmonary wedge angiography in the evaluation of children with congenital heart disease and pulmonary hypertension. Circulation 1978; 58:1094-1106.
51. Rabinovitch M, et al. Quantitative analysis of the pulmonary wedge angiogram in congenital heart defects. Correlation with hemodynamic data and morphometric findings in lung biopsy tissue. Circulation 1981; 63:152-164.
52. Fujiyama J, et al. Pulmonary wedge angiography for the evaluation of the pulmonary vascular bed in congenital heart disease. Catheter Cardiovasc Diagn 1984; 10:237-246.
53. Heath D, Edwards JE. The pathology oh hypertensive changes in the pulmonary artery with special reference to congenital cardiac septal defect. Circulation 1958; 18:533-547.
54. Rabinovitch M, et al. Lung biopsy in congenital heart disease: a morphometric approach to vascular disease. Circulation 1978; 58:1107-1122.
55. Heath D, et al. Relation between structural changes in the small pulmonary arteries and the immediate reversibility of pulmonary hypertension following closure of ventricular and atrial septal defects. Circulation 1958; 18:1167.
56. Wagenvoort CA, et al. The pulmonary vasculature in complete transposition of the great vessels judged from lung biopsies. Circulation 1968; 38:746-754.
57. McGoon M, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2004; 126:14S-34S.

4. Avaliação não invasiva de pacientes com hipertensão arterial pulmonar

Alessandra Costa Barreto

Nos últimos tempos temos percebido uma tendência ao aperfeiçoamento de técnicas não-invasivas para exames diagnósticos, tendência esta em vários campos da medicina e em especial na cardiologia. Assim por exemplo, o desenvolvimento tecnológico dos exames por imagem vem crescendo substancialmente ao longo dos anos, possibilitando o diagnóstico de algumas doenças com clareza tal que descarta a necessidade de exames invasivos, sendo por vezes de qualidade muito superior a estes. No que diz respeito à hipertensão pulmonar (HP), é importante enfatizar que a avaliação do paciente com uso de metodologia não invasiva satisfaz alguns aspectos, porém não todos. Neste sentido, até o presente momento, existe consenso na literatura sobre o fato de que, tanto a definição do estado hipertensivo como os critérios da resposta da circulação pulmonar a estímulos vasodilatadores, são baseados estritamente em medidas hemodinâmicas invasivas. Tendo sido este aspecto suficientemente enfatizado, podemos reconhecer que a metodologia não invasiva vem ganhando espaço progressivo na avaliação desses pacientes, fornecendo inclusive resultados que são utilizados como "endpoints" primários em estudos crônicos controlados com vasodilatadores. Além disso, pela simplicidade e conforto na obtenção dos resultados, os métodos não invasivos se destacam, quando medidas repetidas se fazem necessárias ao longo do tempo para o acompanhamento de um caso específico.

A ecocardiografia vem desempenhando um papel fundamental no diagnóstico e seguimento dos pacientes, com o aperfeiçoamento de variáveis que auxiliam na avaliação da disfunção ventricular, na estimação do fluxo e da pressão arterial pulmonar (PAP) e no prognóstico dos pacientes. Ainda no campo do diagnóstico por imagem, há alguns estudos recentes que mostram ser a ressonância magnética um método útil na identificação de pacientes com HP aguda e crônica e até mesmo na estimação da pressão pulmonar, débito cardíaco e resistência vascular pulmonar (1-3).

Paralelamente ao desenvolvimento tecnológico, vê-se uma tendência ao aperfeiçoamento de técnicas mais simples, porém eficientes e de ampla aplicabilidade. Dentre elas podemos destacar os testes de capacidade física, tanto máximos como submáximos (4), que são amplamente utilizados na avaliação da capacidade funcional de pacientes com HP. Variáveis analisadas durante o teste de exercício cardiopulmonar (ergoespirometria) têm grande

importância como índices preditores de sobrevida (5), sendo também utilizadas em estudos clínicos com vasodilatadores (6,7). Há que se ressaltar entretanto, que o exame ergoespirométrico pode ser de difícil realização em pacientes limitados por grave comprometimento da função ventricular direita e em pacientes na faixa etária pediátrica (8). O teste de 6 minutos de caminhada (T6MC), inicialmente utilizado para avaliar pacientes pneumopatas (9) e posteriormente estabelecido como um preditor de morbidade e mortalidade em pacientes com disfunção ventricular esquerda (10), vem sendo cada vez mais utilizado em HP como método para avaliação de eficácia de drogas em estudos clínicos randomizados (11).

Ao falarmos sobre aperfeiçoamento de técnicas simples, é com surpresa que observamos a valorização de exames como o eletrocardiograma (ECG) ou até mesmo fonocardiograma, na avaliação de pacientes com HP. Há estudos recentes que demonstram correlação entre o padrão da onda P e do complexo QRS e o prognóstico nestes pacientes (12). Com relação a métodos fonocardiográficos, há aproximadamente uma década, estudos são realizados com o intuito de estimar da pressão pulmonar através da análise da segunda bulha cardíaca (13,14). Em um estudo recente envolvendo animais, indivíduos normais e pacientes com HP, analisou-se a relação entre a PAP e o intervalo entre os componentes aórtico e pulmonar da segunda bulha, detectados através de um processamento de sinal avançado adquirido por fonocardiograma, tendo sido demonstrado que este método estima as pressões sistólica, média e diastólica pulmonares com acurácia equivalente ou superior ao ecocardiograma (15). Esses métodos ainda necessitam de aperfeiçoamento até serem utilizados na prática clínica, porém demonstram que não só há uma tendência à substituição de exames por técnicas cada vez menos invasivas, como há uma valorização da simplicidade e praticidade na realização dos mesmos.

Variáveis laboratoriais também estão sendo estudadas na tentativa de se obter um indicador prognóstico não-invasivo e de baixo custo para avaliar pacientes com HP. Estudos recentemente realizados no Japão indicam que a dosagem plasmática por radioimunoensaio do peptídeo cerebral natriurético (BNP), um hormônio cardíaco secretado principalmente nos ventrículos e utilizado como marcador de disfunção ventricular esquerda, tem alto valor prognóstico em pacientes com hipertensão pulmonar primária (HPP) (16). Este índice tem sido também utilizado como marcador de disfunção ventricular direita em estudo controlado, em pacientes com HP pré-capilar (17). Em nosso meio a avaliação da disfunção endotelial sob o ponto de vista bioquímico, pela determinação de atividade antigênica do fator von Willebrand no plasma, tem se demonstrado útil para fins prognósticos tanto em HP primária quanto secundária (18,19).

4.1. Capacidade funcional e função ventricular direita na HP

A avaliação da capacidade funcional em pacientes com HP, apesar de ser uma medida indireta, é de especial importância. Uma troca gasosa pulmonar ineficiente, bem como a dificuldade do ventrículo direito (VD) em adequar o fluxo pulmonar à demanda de oxigênio (O_2), levam à redução na capacidade funcional, com fadiga e dispnéia aos esforços (20). Sabe-se que a capacidade funcional está intimamente relacionada com a fração de ejeção do VD (FEVD) (21). Pacientes com HP tem reduzida fração de ejeção do VD, com conseqüente comprometimento na capacidade funcional. Essa relação entre a fração de ejeção e capacidade funcional é tão expressiva que, nos pacientes com HP como conseqüência de insuficiência crônica do ventrículo esquerdo, há uma redução na FEVD e na tolerância ao exercício simultaneamente. Mais ainda, estes pacientes têm melhor tolerância ao exercício e sobrevida se há a preservação da função ventricular direita (22).

A relação entre FEVD/ tolerância ao exercício e a PAP é mais complexa. Até certo ponto, aumentos da PAP correlacionam-se com redução progressiva da FEVD. Em fases avançadas da doença arterial pulmonar, esta relação se inverte, havendo queda progressiva da PAP como sinal de falência direita associada a prognóstico extremamente reservado (Prof Marc Humbert, informação pessoal, coincidente com a nossa experiência).

4.2. Teste de seis minutos de caminhada (T6MC)

Entre os exames utilizados para avaliação da capacidade funcional do paciente, o T6MC tem vantagens em relação aos testes de exercício máximo, como a ergoespirometria, pois é um exame submáximo (9), mais relacionado com as atividades diárias do paciente. Trata-se de teste seguro, bem aceito por pacientes de ambos os sexos e pela faixa etária pediátrica. Mesmo aqueles com limitação física ao exercício (como a maioria dos pacientes com HP) estão habilitados a realizar. Em estudo recente, em pacientes com insuficiência cardíaca, o teste mostrou boa sensibilidade e reproducibilidade (11). Suas implicações clínicas e prognósticas e a correlação significante dos seus resultados com aqueles obtidos pela ergoespirometria reforçam a utilidade e confiabilidade como método de avaliação em pacientes com HP (23). O T6MC é atualmente bastante utilizado como método para avaliar mudanças na capacidade funcional em decorrência do uso de vasodilatadores.

4.2.1. *Técnica do exame*

Recomenda-se a realização do exame segundo as normas mais recentes descritas na literatura, respeitando suas limitações, contra-indicações e normas de segurança (24). Orienta-se o paciente a trajar vestimentas e calçados confortáveis, apropriados à uma caminhada. O paciente deve estar em repouso por no mínimo dez minutos antes do início do teste. Este pode ser realizado, por exemplo, ao longo de um corredor plano com cerca de 30 m de comprimento, demarcado a cada 1,5m, onde o paciente é orientado a caminhar em seu próprio passo, tentando cobrir a maior distância possível em seis minutos, podendo reduzir a velocidade ou interromper a caminhada se achar necessário. O paciente é informado do tempo decorrido a cada dois minutos, porém não deverá ser encorajado durante o exame. Com um oxímetro de pulso, verifica-se a freqüência cardíaca e a saturação periférica de oxigênio do paciente no início e no final do exame, bem como a distância em que o menor nível de saturação foi registrado durante o percurso. Registra-se também a distância em que o paciente apresentou sintomas. Para dar maior objetividade aos sintomas observados, utiliza-se a escala de Borg (25) para graduação de dispnéia, no início e no final do exame.

4.2.2. *Interpretação*

Alguns limites de distância percorrida por pacientes com HP durante o T6MC têm significado clínico bem estabelecido. Distâncias inferiores a 150 m e superiores a 450 m, são respectivamente percorridas por pacientes extremamente limitados, em fase avançada da doença, e por pacientes estáveis, com HP de grau discreto. Normalmente esses pacientes não preenchem critérios de inclusão em ensaios com uso de novas drogas, pois se espera que em ambas as circunstâncias (e por razões exatamente opostas), as modificações induzidas por tratamento medicamentoso seriam muito pouco expressivas. A maioria dos ensaios terapêuticos utiliza-se de pacientes que percorrem, na condição basal, distâncias entre esses dois limites. Entretanto, mesmo entre 150 m e 450 m existem categorias funcionais bastante diversas. Assim, em nossa experiência no Instituto do Coração (InCor), em São Paulo, o limite aproximado de 320-330 m percorridos em geral separa pacientes em classe funcional IV (ou que pelo menos apresentam períodos de sintomas de classe IV) daqueles em classe funcional II ou III. Em outras instituições, outros limites são valorizados como por exemplo o de 380 m (Prof. Marc Humbert, informação pessoal). Assim, pacientes que percorrem distâncias inferiores a este limite, por exemplo 3 meses após a instituição de um programa terapêutico com vasodilatador, apresentariam prognóstico consideravelmente desfavorável em relação aos que passam a caminhar distâncias superiores. Decorre dessas observações, o fato de que a

distância percorrida em valor absoluto, apresenta melhor correlação clínica e prognóstica quando comparada por exemplo a um aumento expresso em porcentagem.

4.3. Ecocardiografia bidimensional com Dopplerfluxometria a cores

O exame ecocardiográfico é sem dúvida uma parte fundamental na avaliação dos pacientes com HP. Estes pacientes, devido a sua disfunção ventricular direita e redução na capacidade funcional, costumam ter várias descompensações cardíacas, sendo freqüentadores dos serviços de pronto-atendimento. Conseqüentemente, eles necessitam de avaliações hemodinâmicas e funcionais freqüentes, que seriam inviáveis se realizadas de forma invasiva. O ecocardiograma entra em cena como um exame não-invasivo, acessível, com poder para avaliar parâmetros morfofuncionais e hemodinâmicos com segurança e relativa acurácia, proporcionando a estes pacientes um seguimento de sua doença que nenhum outro exame consegue proporcionar. Vários estudos realizados em pacientes com HP utilizam-se de variáveis ecocardiográficas para avaliação de função ventricular direita e estimação das pressões arteriais pulmonares, tanto como preditores de sobrevida (26) como para observar resposta a drogas vasodilatadoras (27).

4.3.1. *Avaliação de parâmetros hemodinâmicos pelo ecocardiograma*

Em nosso serviço, a avaliação nos pacientes com HP é feita principalmente através da estimação das pressões arteriais pulmonares e do débito cardíaco entre outras variáveis, que nos auxiliam na demonstração da resposta vascular pulmonar a drogas. Durante o exame incluímos as seguintes medidas: tempo de aceleração da curva de fluxo pulmonar (TAC); tempo de ejeção da curva de fluxo pulmonar (TEJ); velocidade de fluxo aórtico e pulmonar; integral tempo/velocidade (VTI) aórtica e pulmonar; cálculo da pressão sistólica (PSAP), pressão média (PMAP) e pressão diastólica (PDAP) da artéria pulmonar; diâmetro dos anéis valvares aórtico e pulmonar; relação de fluxos (QP/QS) e débito cardíaco. Estimamos valores de gradientes de pressão através da equação de Bernoulli ($P= 4xV^2$, onde P=gradiente de pressão e V=velocidade máxima da curva de fluxo).

- A PSAP, equivalente à pressão sistólica do ventrículo direito (PSVD) na ausência de obstrução em sua via de saída, é obtida no corte apical quatro-câmaras, a partir da velocidade máxima do jato da insuficiência tricúspide pelo Doppler contínuo, somando-se ao resultado uma estimativa da pressão do átrio direito (PAD) (28-30).

Há várias formas descritas de se estimar a PAD, seja através de parâmetros clínicos (29), pelo índice de colapsibilidade da veia cava inferior (31) ou assumindo-se que a mesma esteja em torno de 10mmHg (28). Em nosso serviço, utilizamos a constante de 10mmHg para estimar a PAD, já tendo sido demonstrado que os outros métodos não se mostraram melhores que este para esta estimativa (31). Entretanto, é importante considerar que pacientes em grau avançado de HP, com sintomas classe IV, insuficiência tricúspide importante e grande aumento do átrio direito, a pressão média nesta câmara provavelmente estará acima de 20 mmHg.

- A PMAP e PDAP são calculadas a partir da curva de fluxo da insuficiência pulmonar, no corte paraesternal eixo-curto, com o Doppler contínuo. O gradiente de pressão no pico da curva, utilizando-se a equação de Bernoulli, equivale a PMAP (28,32). Para estimar a PDAP, obtemos a velocidade do fluxo no período diastólico final, equivalente ao início do complexo QRS ao ECG (realizado concomitantemente ao ecocardiograma) e, após transformação em gradiente de pressão, acrescentamos uma estimativa da pressão diastólica final do VD (ou seja, a PAD) (33). A insuficiência pulmonar é encontrada em grande parte dos pacientes com HP e até mesmo em indivíduos normais (32), não havendo em geral dificuldade para se obter este dado.
- O débito cardíaco é estimado utilizando-se a medida da área de um corte transversal do orifício aórtico (ACT_{Ao}) ou pulmonar (ACT_P) bem como a medida integral velocidade/tempo (VTI) adquirida através do fluxo de Doppler da respectiva valva (VTI_{Ao} e VTI_P), e a freqüência cardíaca (FC). O volume sistólico aórtico (VS_{Ao}) é calculado pela seguinte fórmula: VS_{Ao} (cm^3)= ACT_{Ao} (cm^2) x VTI_{Ao} (cm). O volume sistólico pulmonar (VS_P), de forma semelhante: VS_P (cm^3)= ACT_P (cm^2) x VTI_P (cm). O débito cardíaco, tanto aórtico como pulmonar, é adquirido multiplicando-se o respectivo volume sistólico pela FC. A relação entre os fluxos pulmonar e aórtico (Qp/Qs) é calculada como sendo: Qp/Qs= VS_P/VS_{Ao} (34).

4.3.2. *Avaliação morfofuncional do ventrículo direito pelo ecocardiograma*

A avaliação morfofuncional do VD nos pacientes com HP é por vezes difícil de ser realizada, seja devido à sua geometria ou à presença da insuficiência tricúspide. O desenvolvimento de índices de avaliação global do VD bem como a identificação de alterações comumente presentes nesses pacientes, como o derrame pericárdico e anormalidades no movimento do septo interventricular, ampliam as possibilidades de utilização do exame ecocardiográfico. Na análise da morfologia e função do VD incluem-se: o índice de desempenho

miocárdico do VD, a área diastólica final, a função sistólica do VD, o índice de excentricidade do septo interventricular, a área do átrio direito, e a magnitude do derrame pericárdico.

- O índice de desempenho miocárdico do VD foi desenvolvido com o intuito de se obter um indicador de disfunção (35). Há estudos porém, demonstrando ser este método de alto valor preditivo na evolução dos pacientes com HPP (36), sendo também utilizado em estudos com vasodilatadores (37). Este índice é facilmente adquirido com o Doppler contínuo a partir das curvas de fluxo da via de entrada (tricúspide) e da via de saída do VD. São obtidas duas medidas: o intervalo entre o final de uma curva de fluxo da via de entrada e o início de outra (a), e o tempo de ejeção da curva de fluxo pulmonar (b). O índice é calculado como (a – b)/b. Observa-se que, em indivíduos normais, este índice encontra-se em torno de 0,28, enquanto pacientes com HPP apresentam índices em torno de 0,84. Pacientes com índice acima de 0,83 têm evolução mais desfavorável (36).
- A área diastólica final do VD é calculada a partir do corte apical quatro-câmaras, tracejando-se as bordas do endocárdio e o plano da valva tricúspide no final da diástole. Valores de 10,0±0,4 cm^2/m são encontrados em indivíduos normais, sendo que em pacientes com HPP estão em torno de 21,2±5,1 cm^2/m (26).
- A função sistólica do VD é estimada através da mudança percentual na área do VD adquirida como descrito no item acima. Obtidas as áreas sistólica final e diastólica final do VD (ASFVD e ADFVD, respectivamente), calcula-se a função do VD pela seguinte fórmula: 100x(ADFVD-ASFVD)/ADFVD. Em indivíduos saudáveis, a função sistólica do VD é 41,5±1,2%. Em pacientes com HP esse valor cai para 18,6±8,1% (26).
- O índice de excentricidade (IE) é uma medida do deslocamento do septo interventricular adquirida tanto na sístole quanto na diástole. A elevada pressão ventricular direita altera o gradiente transeptal, distorcendo a cavidade do VE através do deslocamento para a esquerda do septo interventricular. Esta alteração provoca uma dinâmica de enchimento ventricular esquerdo anormal nos pacientes com HP (38). O IE é obtido através do método de Ryan e colaboradores (39), medindo-se no corte paraesternal eixo-curto, ao nível das cordas tendíneas, o menor eixo do VE perpendicular e que divide o septo ao meio(D1), e o menor eixo do VE paralelo e tangencial ao septo (D2). O IE, tanto sistólico como diastólico, é calculado como D2/D1. Valores normais estão em torno de 1,0±0,01, sendo

encontrados em pacientes com HP valores de 1,7±0,4 e 1,9±0,5, na sístole e na diástole, respectivamente (26).

- A área do átrio direito (AAD) é medida através de planimetria no período final da sístole, no corte apical quatro-câmaras. O índice da área atrial direita (IAAD) é obtido dividindo-se o resultado pelo peso do paciente (40), sendo considerado normal um valor em torno de 9 cm^2/m. Em pacientes com HP este valor é de aproximadamente 20±6,6 cm^2/m (26).
- O derrame pericárdico pode ser avaliado nos cortes paraesternal eixo-curto e eixo-longo. Há uma classificação que pode ser utilizada na avaliação do derrame (41), baseada no grau de separação dos pericárdios parietal e visceral, sendo: ausente; mínimo (separação discreta dos folhetos pericárdicos, presente tanto na sístole como diástole); pequeno (separação na diástole <1 cm); moderado (separação na diástole de 1 a 2 cm) ou importante (separação na diástole >2 cm).

Em um estudo recente sobre a relação entre variáveis ecocardiográficas e evolução adversa em pacientes com HP, verificou-se que a presença de derrame pericárdico e o IAAD, bem como o grau de deslocamento septal, estão relacionados com a mortalidade, tendo significante valor preditivo (26). O significado do derrame pericárdico em pacientes com HP tem sido investigado e acredita-se que possa estar relacionado à dificuldade de drenagem, devido ao retorno reduzido, em função da pressão elevada no átrio direito (40). Isso explicaria a correlação entre derrame pericárdico e pressão no átrio direito já descrita em alguns estudos (26,41).

4.4. Avaliação não-invasiva da resposta vascular pulmonar ao estímulo vasodilatador

A avaliação da reatividade vascular pulmonar em pacientes com HP é parte integrante de sua investigação, no intuito de se prever o grau de resposta ao tratamento com vasodilatador oral. A classificação do paciente em respondedor ou não-respondedor à administração aguda de vasodilatador tem seu papel no tratamento destes pacientes, já bem estabelecido. Sabe-se que alguns pacientes com resposta favorável ao estímulo agudo terão resposta ao uso oral crônico de vasodilatadores (42).

O óxido nítrico inalatório (NOi) é atualmente o agente vasodilatador mais utilizado para avaliar a reatividade vascular pulmonar de forma aguda. Já foi demonstrado que o NOi oferece

vantagens em relação aos vasodilatadores orais, como a nifedipina e o diltiazen, e em relação aos vasodilatadores intravenosos, como a prostaciclina. Os vasodilatadores orais costumam provocar vários efeitos colaterais, como vômitos, hipotensão e choque, principalmente em pacientes não-respondedores (43). Em relação aos vasodilatadores intravenosos, o NOi já demonstrou ser tão eficaz quanto, porém de menor custo, de mais fácil administração e mais seguro (42).

Os parâmetros hemodinâmicos de resposta ao óxido nítrico são obtidos através de métodos invasivos, com medidas de pressões arteriais pulmonares, débito cardíaco e resistência arterial sistêmica e pulmonar. Em alguns casos porém, esta avaliação invasiva torna-se um procedimento difícil. Como um centro terciário, o Instituto do Coração recebe por vezes vários pacientes com o diagnóstico de HP já estabelecido, com alguns exames invasivos realizados, sem que tenha sido testada a reatividade vascular durante o procedimento. Alguns desses pacientes recusam-se à realização de novos estudos. A necessidade de caracterizar o grau de resposta vascular pulmonar nesses pacientes, bem como a possibilidade de uma avaliação seqüencial durante tratamento com vasodilatadores orais, nos levaram ao desenvolvimento de um protocolo não-invasivo para avaliar a resposta vascular pulmonar. Utilizamos o NOi como agente vasodilatador, em circuito aberto (com cateter nasal), e o ecocardiograma como método não invasivo de estimação dos parâmetros hemodinâmicos.

4.4.1. *Técnica do exame*

Apesar de ser um exame não-invasivo, deve ser realizado em ambiente hospitalar, com monitorização cardiovascular contínua, incluindo oximetria de pulso, freqüência cardíaca e pressão arterial sistêmica. O circuito aberto para a inalação do óxido nítrico deve ser manipulado por pessoal capacitado, sendo imprescindível a presença de um médico à beira do leito para monitorização contínua dos parâmetros clínicos e eventuais complicações, incluindo-se aquelas decorrentes da vasodilatação pulmonar aguda. O exame ecocardiográfico deve ser realizado por especialista que esteja familiarizado com as medidas a serem registradas (descritas no item 4.3.). São obtidos dados em cinco condições: 1) basal, em ar ambiente; 2) administração de oxigênio (O_2) 5L/min, durante 10 minutos; 3) administração de 15ppm de NO+O_2 5L/min, durante 10 minutos; 4) retirada do NO, mantendo o paciente com O_2 5L/min, por 10 minutos; 5) ar ambiente, semelhante à condição basal. Após cada condição registram-se os sinais vitais e as medidas ecocardiográficas, estas com pelo menos três valores obtidos, calculando-se o valor médio das mesmas. A realização do teste em cinco condições é

importante, pois qualquer efeito positivo obtido em determinada etapa necessita de comprovação mediante retorno às condições anteriores.

4.4.2. *Interpretação*

Em recente experiência adquirida com 14 pacientes portadores de HP pré-capilar avaliadas no Instituto do Coração com uso do protocolo não invasivo (dados não publicados), foi possível verificar resposta favorável ao NOi, sobretudo com relação à PMAP.

Neste grupo de indivíduos, a resposta média foi de 13,3% em relação ao valor basal, considerando-se o grupo como um todo. Por outro lado, tendo-se em conta que o percentual de pacientes respondedores está ao redor de 25% de acordo com dados da literatura, procuramos obter a magnitude da resposta correspondente ao quadril superior da amostra estudada. Estes indivíduos, assumidos como respondedores, tiveram queda da PMAP aferida pelo ecocardiograma de 25% em relação ao valor basal. Infere-se, a partir desses dados preliminares, que a resposta obtida pelo protocolo não invasivo usando-se sistema aberto, aproxima-se àquela obtida diretamente a partir do cateterismo cardíaco.

4.5. Comentários finais

Pelo exposto, podemos estabelecer que embora a avaliação invasiva seja considerada padrão ouro na definição da doença (HP) e nos critérios de resposta a estímulo vasodilatador, os testes não invasivos crescem em importância. A confiabilidade e reproducibilidade dos resultados obviamente dependerão não só da experiência de cada serviço, mas também do uso constante dos mesmos, sua repetição no mesmo paciente ao longo do tempo e em diferentes grupos de pacientes com graus diversos de HP. No presente estado de conhecimento, julgamos que a opção pela metodologia não invasiva para avaliação desses pacientes deve implicar necessariamente no uso de mais de um método, entendendo-se os resultados como complementares.

Referências Bibliográficas

1. Kruger S, et al. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension and pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. Chest 2001; 120:1556-1561.
2. Mousseaux E, et al. Pulmonary arterial resistance: noninvasive measurement with indexes of pulmonary flow estimated at velocity-encoded MR imaging: preliminary experience. Radiology 1999; 212:896-902.
3. Laffon E, et al. Noninvasive assessment of pulmonary arterial hypertension by MR phase-mapping method. J Appl Physiol 2001; 90:2197-2202.
4. Weiman IM, et al. Clinical exercise testing. Clin Chest Med 2001; 22:679-701.
5. Wensel R, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension-importance of cardiopulmonary exercise testing. Circulation 2002; 106:319-324.
6. Wensel R, et al. Effects of iloprost inhalation on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary pulmonary hypertension. Circulation 2000; 101:2388-2392.
7. Nagaya N, et al. Oral beraprost sodium improves exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary or thromboembolic pulmonary hypertension. Heart 2002; 87:340-345.
8. Nixon PA, et al. A six-minute walk test for assessing exercise tolerance in severely ill children. J Pediatr 1996; 129:362-366.
9. Butland RJA, et al. Two, six and 12 minutes walking test in respiratory failure. Br Med J 1982; 284:1607-1608.
10. Bittner V, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. JAMA 1993; 70:1702-1707.
11. Demers C, et al. RESOLVD Pilot Study Investigators. Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure. Am Heart J 2001; 142:698-703
12. Bossone E, et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. Chest 2002; 121:513-518.
13. Longhini C, et al. A new noninvasive method for estimation of pulmonary arterial pressure in mitral stenosis. Am J Cardiol 1991; 68:398-401.
14. Chen D, et al. Estimation of pulmonary artery pressure by spectral analysis of the second heart sound. Am J Cardiol 1996; 78:789-789.
15. Xu J, et al. A new, simple, and accurate method for non-invasive estimation of pulmonary arterial pressure. Heart 2002; 88:76-80.
16. Nagaya N, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. Circulation 2000; 102:865-870.

17. Nagaya N, et al. Short-term oral administration of l-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:887-891.
18 . Lopes AA, et al. Endothelial cell dysfunction correlates differentially with survival in primary and secondary pulmonary hypertension. Am Heart J 2000; 139:618-623.
19 . Lopes AA, et al. Circulating von Willebrand factor antigen as a predictor of short-term prognosis in pulmonary hypertension. Chest 1998; 114:1276-1282.
20. Sun XG, et al. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. Circulation 2001; 104:429-435.
21. Juillière Y, et al. Role of the etiology of cardiomyopathies on exercise capacity nd oxygen consumption in patients with sever congestive heart failure. Int J Cardiol 2000; 73:251-255.
22. Di Salvo TG, et al. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. J Am Col Cardiol 1995; 25:1143-1153.
23. Miyamoto S, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension- comparison with cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:487-492.
24. 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; 166:111-117.
25. Hamilton AL, et al. Symptom intensity and subjective limitation to exercise in patients with cardiorespiratory disorders. Chest 1996; 110:1255-1263.
26. Raymond RJ, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2002; 39:1214-1219.
27. Barst RJ, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1996; 334:296-301.
28. Snider AR, et al. Methods for obtaining quantitative information from the echocardiographic examination. Echocardiography in pediatric heart disease, 2ª edição, Mosby, 1997, pp. 133-234.
29. Naeije R, Torbicki A. More on the noninvasive diagnosis of pulmonary hypertension: Doppler echocardiography revisited. Eur Respir J 1995; 8:1445-1449.
30. Yeo TC, et al. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol 1998; 81:1157-1161.

31. Abaci A, et al. Comparison of the three different formulas for Doppler estimation of pulmonary artery systolic pressure. Angiology 1998; 49:463-470.
32. Masuyama T, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. Circulation 1986; 74:484-492.
33. Ge Z, et al. Pulmonary artery diastolic pressure: a simultaneous Doppler echocardiography and catheterization study. Clin Cardiol 1992; 15:818-824.
34. Otto CM. Echocardiographic evaluation of left and right ventricular systolic fuction. Textbook of clinical echocardiography 2000, W.B. Saunders, 2000, pp. 100-131.
35. Tei C, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. J Am Soc Echocardiogr 1996; 9:838-847.
36. Yeo TC, et al. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol 1998; 81:1157-1161.
37. Sebbag I, et al. Effect of chronic infusion of epoprostenol on echocardiographic right ventricular myocardial performance index and its relation to clinical outcome in patients with primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol 2001; 88:1060-1063.
38. Louie EK, et al. Doppler echocardiographic assessment of impaired left ventricular filling in patients with right ventricular pressure overload due to primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 1986; 8:1298-1306
39. Ryan T, et al. An echocardiographic index fos separation of right ventricular volume and pressure overload. J Am Coll Cardiol 1985; 5:918-924.
40. Hindeliter AL, et al. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. Circulation 1997; 95:1479-1486
41. Hinderliter AL, et al. Frequency and prognostic sinificance of pericardial effusion in patients with primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol 1999; 84:481-484.
42. Sitbon O, et al. Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:384-389.
43. Sitbon O, 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; 12:265-270.

5. Hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI)

Antonio Carlos C. Carvalho, Dirceu Rodrigues Almeida

Hipertensão pulmonar primária é uma condição caracterizada por elevação sustentada da pressão arterial pulmonar sem causa conhecida (1). O critério diagnóstico adotado no registro do National Institute of Health (NIH) foi o achado de pressão arterial pulmonar média superior a 25 mmHg em repouso ou 30 mmHg com exercício e exclusão de qualquer doença que sabidamente cause hipertensão pulmonar (1). A hipertensão pulmonar primária é uma entidade rara, cuja prevalência é estimada em 1-2 casos por milhão de pessoas na população geral, porém com tendência ao aumento de sua incidência nos últimos anos devido a sua associação com o uso de drogas moderadoras do apetite e com a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (2-4). Habitualmente, atinge indivíduos jovens (terceira e quarta décadas de vida), podendo também ser encontrada em crianças e idosos, com predomínio no sexo feminino (1, 2, 4).

A partir do 3º Simpósio Mundial sobre Hipertensão Pulmonar realizado em Veneza, 2003, foi estabelecido que o termo “hipertensão pulmonar primária” deveria desaparecer, pois em contrapartida, a “hipertensão pulmonar secundária” seria uma designação excessivamente genérica e pouco prática. Foi então criado o termo HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR (HAP) que em sua forma “primária” passaria a ser considerada como HAP idiopática (HAPI). Esta última, teria então dois componentes: o esporádico e o familial (5).

5.1. Patogênese

Por definição, a etiologia da HAPI não é conhecida. Entretanto, recentes avanços no conhecimento da biologia molecular e vascular apontam para uma anormalidade predominantemente no endotélio vascular pulmonar, onde parece haver a combinação de três elementos na gênese do aumento da resistência vascular pulmonar nesses pacientes: vasoconstrição, remodelação vascular e trombose *in situ* (2,6). A patogênese da vasoconstrição foi inicialmente sugerida pela documentação de vasodilatação em resposta à infusão de drogas vasodilatadoras, demonstrando-se, assim, haver hiper-reatividade vascular e vasoconstrição nos portadores de HAPI. O achado anatomopatológico precoce é a hipertrofia da camada média

da parede vascular, que indica a presença de estímulo para vasoconstrição e proliferação do músculo liso (7). Mais recentemente, tem-se encontrado forte correlação entre a resposta hemodinâmica a vasodilatadores e a área seccional da camada média vascular (8). A hiper-reatividade vascular e a vasoconstrição parecem decorrer da perda da integridade do endotélio vascular e, conseqüentemente, do desequilíbrio entre as substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras, havendo predomínio de tromboxane, endotelina e serotonina, em detrimento da prostaciclina e fator de relaxamento derivado do endotélio (óxido nítrico) (9-11). Essa arteriolopatia com trombose *in situ* parece resultar da combinação de disfunção endotelial e de anormalidades do sistema de coagulação caracterizadas por elevação de estímulos e fatores pró-coagulantes e redução da atividade fibrinolítica local e disfunção plaquetária (12).

Um conceito recente, de grande importância na patogênese da HAPI, é a predisposição genética subjacente para o desenvolvimento da doença quando o indivíduo é exposto a estímulos específicos (13). A forma familial da doença já foi bem caracterizada em mais de 100 famílias, dependendo da herança de pelo menos três genes (13,14). Essa forma familial parece ser responsável por aproximadamente 6% dos casos de HAPI. A base genética da doença é reforçada pela evidente associação com doenças auto-imunes, como colagenoses e hipotireoidismo, e pelo achado de fenômeno de Raynoud em 15% a 30% dos pacientes e a presença de auto-anticorpos em aproximadamente 20% a 40% dos pacientes (2,15,16).

Alguns fatores de risco estão definitivamente associados à hipertensão pulmonar, fatores esses validados por meio de estudos controlados ou dados epidemiológicos. Entre esses fatores estão algumas drogas, condições médicas e demográficas, além de doenças específicas (Quadro 1).

Quadro 1 – Fatores de risco e condições associadas para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar primária (World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension1998 – WHO)

Drogas e toxinas
▪ Aminorex
▪ Fenfluramina
▪ Dexfenfluramina
▪ Anfetamina
▪ L-triptofano
▪ Óleo de colza
Condições demográficas
▪ Sexo feminino
▪ Gestação
▪ História familiar
Doenças
▪ Infecção pelo vírus da imunodeficiência (HIV)
▪ Hipertensão portal
▪ Doenças do tecido conjuntivo (colagenoses)
▪ Cardiopatias congênitas de hiperfluxo

O achado histológico mais comumente observado na HAPI é a chamada arteriopatia pulmonar hipertensiva, que está presente na maioria dos casos, sendo representada por lesões plexiformes, hipertrofia excêntrica ou concêntrica da camada média, proliferação intimal, degeneração fibrinóide, arterite, lesões trombóticas (trombos frescos, organizados, recanalizados) e fibrose em todas as camadas vasculares (14,17). Como todos esses achados advêm de grandes séries de necropsia, eles representam um estágio avançado da doença.

5.2. Diagnóstico

Embora o diagnóstico de HAPI seja de exclusão, este pode ser realizado com alta probabilidade. Graças aos métodos de imagem, como ecocardiograma transesofágico, cintilografia de ventilação-perfusão, tomografia helicoidal de alta resolução, angiografia por ressonância nuclear magnética e provas funcionais, somos capazes de excluir praticamente

todas as doenças que causam hipertensão pulmonar (2,4,18). Detalhada anamnese, exame físico minucioso e interpretação cuidadosa do eletrocardiograma e radiografia de tórax são os passos iniciais para o diagnóstico clínico da hipertensão pulmonar, além de orientar a seqüência de exames a serem considerados (Figura 1). Nessa avaliação, é fundamental afastarmos alguma doença que possa ser tratada com cirurgia, como defeitos cardíacos (*shunts*, obstruções e drenagem venosa pulmonar anômala) e tromboembolismo pulmonar crônico, ou, ainda, aquelas que possam receber tratamento específico, a exemplo da esquistossomose, das colagenoses e das vasculites pulmonares. A indicação de cateterismo cardíaco com angiografia pulmonar fica restrita às situações de diagnóstico duvidoso apesar dos métodos não-invasivos.

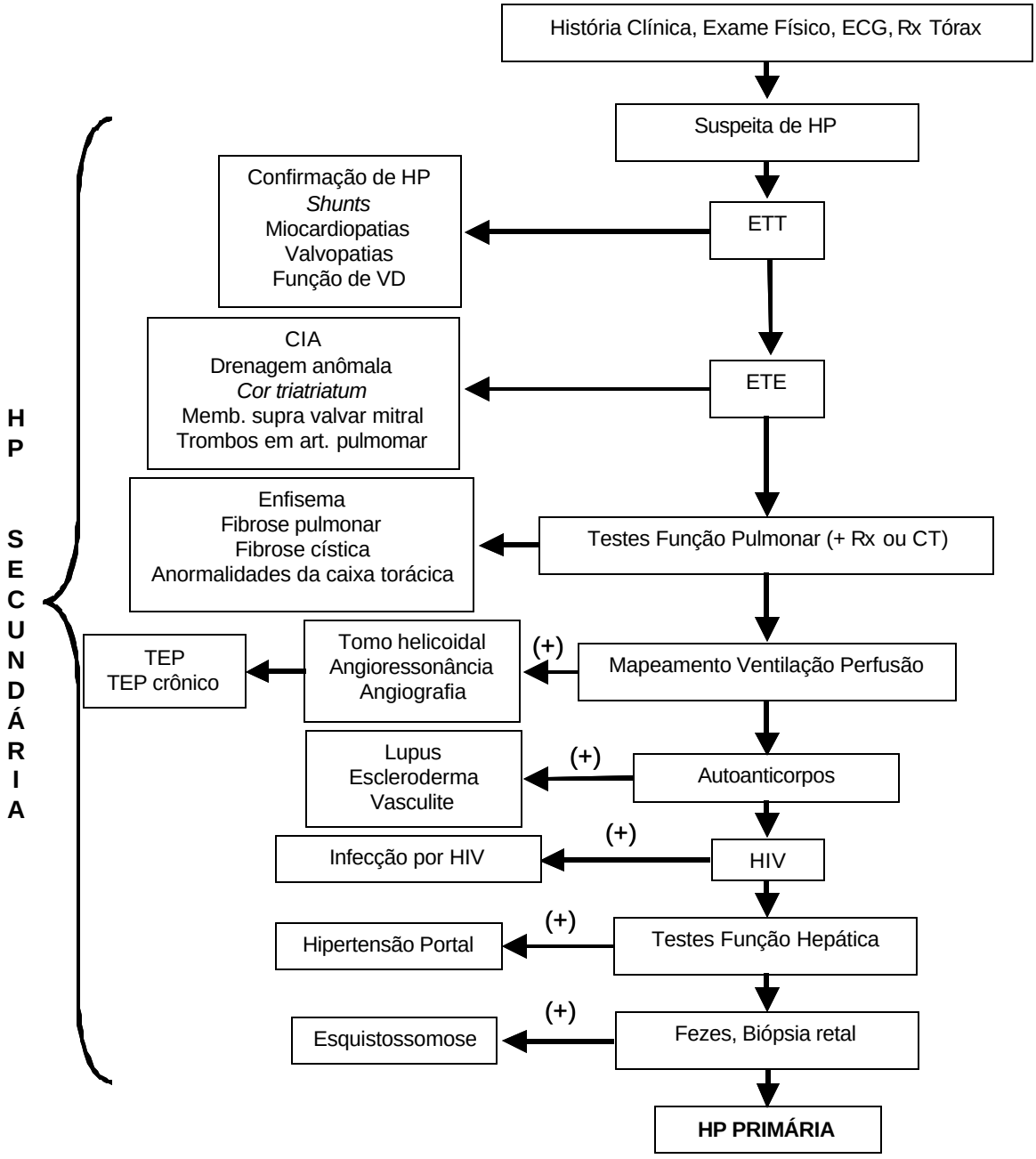


Figura 1 – Algoritmo para diagnóstico de HAPI. A seqüência de exames pode variar dependendo do grau de suspeita maior ou menor para alguma causa secundária.

ECG, eletrocardiograma; HP, hipertensão pulmonar; CIA, comunicação interatrial; TEP, tromboembolismo pulmonar

Embora a análise histopatológica do pulmão possa trazer informações sobre as características e a gravidade das lesões vasculares, na hipertensão pulmonar esses achados têm pouco valor diagnóstico e pouco auxiliam na decisão terapêutica e estratificação prognóstica. Dessa forma, em virtude da pequena informação que traz na prática clínica e por tratar-se de um procedimento de alto risco nessa população, a biópsia pulmonar não é recomendada de forma rotineira na avaliação desses pacientes, devendo ser considerada apenas em situações especiais, como na suspeita de vasculite ativa, granulomatose, infestações parasitárias e doença veno-oclusiva pulmonar (3,6).

5.3. Quadro clínico

Os pacientes são pouco sintomáticos na fase inicial da doença, e geralmente o diagnóstico é feito quando há importante comprometimento da função ventricular direita (1,4). Os sintomas iniciais são fadiga, redução da tolerância ao exercício, dispnéia, palpitações, dor torácica muito semelhante à angina do peito clássica, pré-síncope ou síncope, fenômeno de Raynaud e edema de membros inferiores. Os sintomas são progressivos e relacionados com esforço físico. A síncope ocorre devido à insuficiência do ventrículo direito, levando ao baixo débito. No exame físico, encontram-se sinais relacionados à insuficiência ventricular direita, como estase jugular, diminuição do pulso carotídeo, impulsão sistólica do mesocárdio, segunda bulha palpável no segundo espaço intercostal esquerdo, amplo desdobramento da segunda bulha, com hiperfonese do componente pulmonar, sopro de insuficiência tricúspide e pulmonar, e presença de quarta bulha do ventrículo direito. Nas formas avançadas da doença, pode haver hepatomegalia, ascite, edema de membros inferiores e cianose decorrente de *shunt* direita-esquerda pelo forame oval patente, além de outros mecanismos, como baixo débito, vasoconstrição sistêmica e má relação ventilação-perfusão.

No eletrocardiograma, observa-se alteração das câmaras direitas, com sobrecarga do átrio direito, desvio do eixo de QRS para direita (>90 graus), bloqueio incompleto do ramo direito, onda R ampla em V1, persistência do S de V1 a V6, inversão da onda T e depressão do segmento ST em DII, DIII e AVF, V1 e V3, traduzindo níveis pressóricos no ventrículo direito próximos aos da pressão sistêmica e isquemia subendocárdica. A radiografia de tórax pode ser normal na fase inicial da doença, enquanto na fase tardia mostra aumento da artéria pulmonar com atenuação ou desaparecimento dos vasos pulmonares na periferia. Ocorre aumento da silhueta cardíaca às custas do ventrículo direito.

O ecocardiograma é um exame não-invasivo muito útil para o diagnóstico da hipertensão pulmonar (19), pois pode avaliar a estrutura e a função cardíaca, quantificando possíveis refluxos tricuspídeo e pulmonar. Pode afastar a presença de *shunts* intracardíacos ou dos vasos da base, causas pós-capilares de hipertensão pulmonar como mixoma do átrio esquerdo, estenose mitral e *cor triatriatum*. Ao Doppler é quantificada a insuficiência tricúspide, sendo possível estimar a pressão na artéria pulmonar. Achamos que o ecocardiograma transesofágico é um exame obrigatório na avaliação dos pacientes com hipertensão pulmonar, permitindo a avaliação da drenagem venosa (20), além de verificar a presença de trombos nos ramos pulmonares.

A cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão é usada para diferenciar a HAPI da causada pelo tromboembolismo crônico. Na HAPI, geralmente, a cintilografia é normal ou de baixa probabilidade para tromboembolismo. Nos casos de intermediária ou alta probabilidade, devemos recorrer aos métodos de imagem (tomografia, ressonância ou angiografia) para a demonstração de trombos na árvore vascular pulmonar.

O cateterismo cardíaco permite fazer o diagnóstico, afastadas outras causas de hipertensão pulmonar. O achado diagnóstico é a pressão arterial média acima de 20 mmHg, com pressão capilar pulmonar normal. Quando a última está muito elevada, sugere-se a presença de doenças obstrutivas no coração esquerdo ou a rara entidade denominada doença veno-oclusiva pulmonar. É importante ressaltar a dificuldade na obtenção da adequada pressão capilar pulmonar. Achamos que esta deve ser obtida com cateter de orifício terminal tipo Lehman, em ambos os pulmões. Procuramos sempre atravessar o forame oval e medir a pressão no átrio esquerdo. Na fase avançada da doença, a pressão capilar pulmonar pode estar elevada por redução da complacência do ventrículo esquerdo, pelo abaulamento do septo interventricular. Temos observado alguns casos de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo em pacientes em fase avançada da doença e com hipoxemia mais acentuada devido ao *shunt* direita-esquerda pelo forame oval pérveo. A angiografia pulmonar é muito útil para o diagnóstico de HAPI quando há alteração na cintilografia pulmonar. Os achados característicos na HAPI são a grande dilatação do tronco da artéria pulmonar e o afilamento e a amputação dos vasos periféricos.

Apesar do baixo risco relacionado ao estudo invasivo, são relatadas mortalidade 0,5%, complicações maiores não-fatais em 1% e complicações menores em 5% dos casos (1). É um exame que deve ser feito com alguns cuidados, como a utilização de oxigênio pelo paciente

durante o exame e o uso de contraste de baixa osmolaridade, com injeções seletivas nos ramos pulmonares ou nas artérias lobares.

5.4. Diagnóstico diferencial da HAPI

O diagnóstico de HAPI é um diagnóstico de exclusão. Neste contexto, é fundamental afastarmos outras causas de hipertensão pulmonar, principalmente aquelas passíveis de intervenção, como doenças cardíacas congênitas, doenças orovalvares, disfunção ventricular esquerda e, principalmente, tromboembolismo pulmonar crônico, onde a tromboendarterectomia cirúrgica é capaz de reverter à hipertensão pulmonar e normalizar a função ventricular direita. Ainda nesse contexto, a hipertensão pulmonar associada as colagenoses pode sofrer algum grau de reversibilidade com terapêutica imunossupressora. No que se refere à possibilidade de terapêutica vasodilatadora, é importante afastar a hipertensão pulmonar esquistossomótica, freqüente em nosso meio, a síndrome de Eisenmenger, devido a *shunts*, e a doença veno-oclusiva pulmonar.

5.5. Tratamento

5.5.1. *Medidas gerais*

O tratamento começa com esclarecimento do paciente e familiares sobre a doença e as limitações da terapêutica. Como a atividade física pode estar associada à elevação da pressão pulmonar e variações hemodinâmicas significativas, sendo capaz de precipitar fenômeno sincopal, esses pacientes não devem realizar exercícios isométricos intensos. A prescrição de exercícios e condicionamento deve ser cuidadosamente avaliada. É importante assegurar-se que não ocorra queda da saturação significativa, arritmia, hipotensão ou síncope durante a atividade física. Para as pacientes em estado fértil, há um consenso de que a gestação está contra-indicada pelo alto índice de morte materna e fetal. Devido à baixa reserva cardiopulmonar, toleram muito mal as infecções pulmonares, justificando o tratamento antimicrobiano agressivo e imunização contra influenza e pneumococos. A dieta hipossódica e a restrição hídrica impõem-se nos casos de disfunção severa do ventrículo direito. A oxigenoterapia domiciliar pode ajudar os pacientes que apresentam hipoxemia aos pequenos esforços e/ou em repouso, com o intuito de evitar a vasoconstrição pulmonar hipóxica.

5.5.2. *Anticoagulante oral*

As evidências de aumento de fatores pró-coagulantes e os achados histopatológicos de trombos *in situ* em um número expressivo de casos têm motivado a recomendação de anticoagulação oral para todos os tipos de pacientes com HAPI. Um estudo retrospectivo, baseado em necropsias, de portadores de hipertensão pulmonar primária, durante quinze anos, na Clinica Mayo, sugeriu aumento da sobrevida nos pacientes que receberam anticoagulante oral (21). Outro estudo mais recente, também retrospectivo, mostrou aumento de sobrevida nos pacientes que receberam anticoagulante oral no final do primeiro e do terceiro anos de acompanhamento (22). A recomendação é para manter o INR entre 2,0 e 3,0, lembrando que os pacientes com hipertensão pulmonar apresentam risco maior de hemoptise, provavelmente pelo aumento da circulação colateral brônquica.

5.5.3. *Diuréticos*

Os diuréticos são importantes no alívio dos sintomas congestivos decorrentes da falência ventricular direita. Reduzem a sobrecarga volêmica direita e o refluxo tricuspídeo, reduzindo também o estresse parietal no ventrículo direito. Devem ser utilizados com cautela pelo risco de hipovolemia, baixa pressão de enchimento do ventrículo direito, redução do débito cardíaco e piora da função renal. O uso da espironolactona poderia ter importância na redução da fibrose do ventrículo direito, controle da hipocalemia, hipomagnesemia e redução de arritmias ventriculares.

5.5.4. *Terapêutica vasodilatadora*

A terapêutica vasodilatadora da HAPI, incluindo as novas drogas que aparecem como opções, será detalhada adiante, em capítulo específico (Tratamento da hipertensão pulmonar) nesta diretriz.

5.5.5. *Transplante pulmonar*

O transplante pulmonar como opção terapêutica para pacientes com HAPI avançada, será objeto de discussão detalhada em capítulo específico desta diretriz.

5.6. Sobrevida e história natural

A hipertensão pulmonar primária é uma doença incurável, cujo tempo médio de sobrevida após o diagnóstico é de aproximadamente 2,5 anos (NIH) (1). O uso de anticoagulante oral dobra a sobrevida em três anos e os pacientes responsivos aos bloqueadores dos canais de cálcio têm sobrevida significantemente superior, comparativamente aos não-responsivos (22). O uso crônico do epoprostenol em pacientes em classe funcional III ou IV está associado à redução significativa da mortalidade (5), da necessidade de transplante e com sobrevida em cinco anos de 54%, duas vezes superior à dos pacientes do grupo controle (27%). Os preditores de pior prognóstico são a intensidade da hipertensão pulmonar, o grau de disfunção ventricular direita, o baixo débito cardíaco, o grau de insaturação periférica e a baixa tolerância ao esforço. A maioria dos pacientes morre em decorrência da falência ventricular direita (choque cardiogênico) e aproximadamente 10% subitamente.

Referências Bibliográficas

1. Rich S, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. Ann Intern Med 1987; 107:216-223.
2. Peacock AJ. Primary pulmonary hypertension. Thorax 1999; 54:1107-1118.
3. Rich S. ed. Primary Pulmonary Hypertension. Executive Summary from the World Symposium. Primary Pulmonary Hypertension. France, 1998.
4. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1997; 336:111-117.
5. Galiè N, Rubin LJ, eds. Pulmonary arterial hypertension. Epidmiology, pathobiology, assessment, and therapy. JACC 2004; 43(Suppl S):1S-90S.
6. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. Chest 1993; 104:236-250.
7. Edward WD, Edward J. Clinical primary pulmonary hypertension: three pathologic types. Circulation 1977; 56:884-888.
8. Palevsky AI, et al. Primary pulmonary hypertension: vascular structure, morphometry and responsiveness to vasodilator agents. Circulation 1989; 80:1207-1221.
9. Christman BW, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992; 327:70-75.
10. MacLean MR. Endothelin-1 and serotonin: mediators of primary and secondary hypertension? J Lab Clin Med 1999; 134:105-114.
11. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1995; 333:214-221.
12. Eisenberg PR, et al. Fibrinopeptide a levels indicative of pulmonary vascular thrombosis in patients with primary pulmonary hypertension. Circulation 1990; 82:841-847.
13. Morse JH, Barst RJ. Detection of familial primary pulmonary hypertension by genetic testing. N Engl J Med 1997; 337:202-203.
14. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Primary pulmonary hypertension: a pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. Circulation 1970; 42:1163-1184.
15. Isern RA, et al. Autoantibodies in patients with primary pulmonary hypertension: association with anti-KU. Am J Med 1992; 93:307-312.
16. Curnock AL, et al. High prevalence of hypothyroidism in patients with primary pulmonary hypertension. Am J Med Sci 1999; 318:289-292.
17. Pietra GG, et al. Histopathology of primary pulmonary hypertension. Circulation 1989; 80:1198-1206.
18. Abenhaim L, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1996; 335:609-616.

19. Frazier S. Diagnosing and treating primary pulmonary hypertension. Nurse Practioner 1999; 24:18-41.
20. Bossone E, et al. Echocardiographic features of primary pulmonary hypertension. J Am Soc Echocardiogr 1999; 12:655-662.
21. Fuster V, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. Circulation 1984; 70:580-587.
22. Rich S, et al. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992; 327:76-81.

6. Doença arterial pulmonar no recém-nascido

Jorge Yussef Afiune

A circulação fetal, especialmente a pulmonar, sofre várias modificações logo após o nascimento e durante a transição para a vida pós-natal. A falha da circulação pulmonar em se adaptar normalmente à vida extra-uterina logo após o nascimento pode resultar em um estado chamado de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido (HPPRN). Este estado é caracterizado pela persistência de uma elevada resistência vascular pulmonar após o nascimento, associada à presença de *shunt* direita-esquerda extrapulmonar, geralmente através do forame oval e/ou canal arterial. Esta condição, que ocorre geralmente em 2 de cada 1000 RN's vivos, apresenta ainda uma alta morbidade e uma taxa de mortalidade que gira em torno de 10-20%, apesar dos grandes avanços da assistência perinatal nas últimas décadas (1).

A HPPRN é raramente idiopática, sendo na maioria das vezes secundária a quadros de hipoxemia grave no recém-nascido decorrentes de distúrbios pulmonares, tais como infecção ou malformações congênitas (hipoplasia pulmonar, hérnia diafragmática, etc) ou ainda pode estar associada a determinadas cardiopatias congênitas. Como se vê a etiologia da HPPRN é multifatorial, entretanto a natureza exata dos mecanismos responsáveis pela má adaptação da circulação pulmonar nestas situações ainda não está totalmente determinada. Sabe-se que na circulação pulmonar dos RN de termo, as células endoteliais e as musculares lisas se encontram em um estado de equilíbrio entre as forças constrictoras e relaxadores, havendo uma tendência ao predomínio das forças relaxadoras, das quais o principal deles é o óxido nítrico (2). Em teoria, o mecanismo primário da HPPRN poderia estar relacionado ou a uma deficiência de produção de fatores relaxadores do endotélio (óxido nítrico), ou a um defeito na própria célula muscular lisa ou ainda decorrente de um excesso de substâncias vasoconstrictoras, tais como a endotelina ou tromboxane. Para que se possa oferecer o tratamento adequado para estes recém-nascidos torna-se imprescindível conhecer os mecanismos de regulação do tônus vascular pulmonar fetal e pós-natal.

6.1. Transição da circulação fetal para a neonatal

No período fetal, a resistência vascular pulmonar (RVP) está aumentada, fazendo com que o fluxo pulmonar efetivo seja apenas cerca de 3 a 4% do débito cardíaco total, sendo que a maior parte do débito do ventrículo direito é direcionada para a aorta descendente através do canal arterial. Com o progredir da gestação, a pressão do ventrículo direito e o fluxo pulmonar aumentam progressivamente chegando a 10% do débito total ao final da gestação (3,4). A RVP é extremamente elevada no início da gestação, isto em decorrência de um reduzido número de arteríolas pulmonares nesta fase, sendo que com o progredir desta, há um aumento do número de arteríolas e, com isto, uma redução progressiva da RVP, embora esta permaneça ainda muito mais elevada do que após o nascimento (5). O aumento do tônus vascular pulmonar ocorre também no final da gestação e parece ser modulado pela baixa PO_2 intrapulmonar (15-18 mmHg) (4), elevado nível de substâncias constrictoras (endotelina-1 e leucotrienos) aliado a uma reduzida produção de substâncias vasodilatadoras como a prostaciclina (PGI_2) e óxido nítrico (NO).

As alterações da resposta vascular pulmonar que ocorrem ao longo da gestação estão associadas ao amadurecimento da função das células endoteliais, principalmente no que se refere ao óxido nítrico. Como se sabe, o NO é produzido no endotélio vascular através da conversão da L-arginina em L-citrulina, pela enzima NO sintase. Tão logo o NO é produzido, o mesmo se difunde rapidamente para as células musculares lisas e, através da estimulação da guanilato-ciclase elevam-se os níveis de GMP cíclico, ocorrendo assim uma vasodilatação. Vale lembrar que a expressão da enzima NO sintase endotelial é influenciada por vários fatores, tais como a PO_2, estímulos hormonais, alterações hemodinâmicas, além da produção de superóxido que inativa o NO. Além da enzima guanilato ciclase solúvel, a fosfodiesterase-5 e a GMPc-quinase são enzimas importantes no metabolismo e ação do NO (2).

A prostaciclina (PGI_2) também participa da regulação do tônus vascular pulmonar fetal tendo uma boa ação vasodilatadora, embora de menor magnitude que o NO.

Em oposição aos mediadores vasodilatadores, existem os fatores constrictores, sendo os principais a endotelina-1 (ET-1), o tromboxane A2, os leucotrienos e o fator ativador plaquetário. O mais potente vasoconstrictor produzido pelo endotélio vascular é a ET-1, que causa vasoconstricção através dos receptores ET-A, podendo ainda ter efeito oposto ao atuar através dos receptores ET-B (6). O tromboxane tem um papel muito importante após o

nascimento, principalmente nas infecções por estreptococo do grupo B, sendo que os leucotrienos são importantes no controle do tônus vascular pulmonar basal do feto.

Logo após o nascimento, observa-se que a pressão arterial pulmonar se reduz rapidamente em decorrência do aumento da produção das substâncias vasodilatadoras (NO e PGI_2). Este aumento ocorre em resposta à distensão rítmica dos pulmões, ao aumento da PO_2 e ao *stress* de estiramento. Quando alguns destes fatores não se acoplam de maneira adequada, a transição da vida fetal para a pós-natal não ocorre de maneira harmônica, podendo o padrão de circulação fetal permanecer após o nascimento, resultando na síndrome clínica de HPPRN (2).

Para a transição completa da circulação fetal para a neonatal logo após o nascimento, é necessário que ocorra a constricção e o fechamento total do canal arterial, o que é resultado de uma complexa interação entre o balanço das resistências vasculares pulmonar e sistêmica, o aumento da oxigenação pós-natal e as variações súbitas dos níveis de prostaglandinas na musculatura do canal arterial (7). As teorias clássicas, que explicam o fechamento espontâneo do canal arterial após o nascimento incluem combinações de vários mecanismos, como o efeito direto do aumento da PO_2 causando uma contração das células musculares lisas da parede do canal arterial (8); a redução dos níveis de prostaglandinas dilatadoras (9); a redução da sensibilidade do tecido do canal arterial às influências vasodilatadoras das prostaglandinas aliada a um aumento da sensibilidade aos efeitos constrictores de oxigênio, processo este que ocorre com o avanço da maturidade gestacional (7).

No recém-nascido de termo, após a constricção inicial do canal arterial, rápidas alterações histológicas ocorrem, com o objetivo de obliterar o canal arterial e impedir a sua reabertura posterior. A constricção inicial do canal acarreta uma hipóxia acentuada no centro da camada média da parede do vaso. Com isso, há uma perda da atividade vasodilatadora do canal, além de alterações na estrutura do vaso, como proliferação de células endoteliais e morte celular, eventos estes responsáveis pelo fechamento definitivo do canal arterial, finalizando assim a transição da circulação fetal para a neonatal (10).

6.2. Patologia e fisiopatologia da HPPRN

Embora o aumento da RVP seja comum a todas as causa de HPPRN, as alterações patológicas podem variar desde vasos pulmonares anatomicamente normais porém com

hiperreatividade vascular, artérias com excesso de músculo liso e remodelação vascular até hipoplasia pulmonar associada com diminuição do leito vascular pulmonar.

Nos casos mais graves de HPPRN, ou seja, aqueles que evoluíram a óbito nos primeiros dias de vida, observou-se que a estrutura vascular pulmonar é semelhante àquela apresentada na vida fetal, ou seja com uma muscularização excessiva dos vasos pulmonares, sendo que na maioria das vezes esta muscularização provavelmente já ocorreu na vida intrauterina.

Um mau desenvolvimento do parênquima pulmonar bem como da vasculatura pulmonar geralmente ocorrem na hérnia diafragmática congênita, hipoplasia pulmonar e oligodrâmnio secundário a displasia ou agenesia renal, sendo causas comuns de HPPRN. A hipoplasia pulmonar pode ainda ocorrer em recém-nascidos pré-termo, na doença hemolítica do RN e em RN's filhos de mães fumantes. O grau de hipertensão pulmonar nesta situação resulta, na maioria das vezes, da magnitudade do desarranjo e da hipoplasia pulmonar apresentadas. As alterações de troca gasosa, hipoxemia e hipercapnia, resultantes da doença parenquimatosoa pulmonar, geralmente agravam o quadro de hipertensão pulmonar mantendo a resistência vascular pulmonar muito elevada. Neste sentido observa-se que alguns RN's com hipoplasia pulmonar que geralmente não apresentam resposta clínica à utilização de NO inalatório apresentarão, após serem colocados em ECMO, uma melhor resposta ao NO. Isto demonstra que a redução da resistência vascular pulmonar pode ser importante para a regressão de alterações vasculares e permitir a maturação pós-natal adequada dos vasos pulmonares (11). Alguns estudos têm mostrado ainda que a redução do número de alvéolos e artérias pulmonares nestas situações são fatores de mau prognóstico e explicam a falta de resposta aos tratamentos realizados (11).

Estudos anatômicos realizados em pulmões de RN's com síndrome de aspiração de mecônio sugerem que algumas alterações vasculares pulmonares provavelmente já tenham ocorrido na vida fetal. A mais marcante destas alterações é a presença de intensa muscularização de pequenas artérias, sendo que estas células musculares estão circundadas por uma intensa camada elástica. A ingestão materna de antiinflamatórios inibidores da síntese de prostaglandinas, bem como a ocorrência de curtos períodos de hipóxia fetal podem resultar também em alterações estruturais vasculares pulmonares. Ainda, o fechamento ou constrição fetal do canal arterial podem também acarretar estas mesmas alterações vasculares pulmonares com quadro clínico pós-natal de HPPRN. Por outro lado, os distúrbios pós-natais como hemorragia, hipoglicemia, aspiração, hipóxia, podem resultar em uma falha da dilatação

de vasos pulmonares anatomicamente normais, bem como em disfunção ventricular esquerda, o que contribuiria para o quadro de HPPRN (11).

6.3. Tratamento

A HPPRN é geralmente uma condição clínica transitória onde o espasmo das artérias pulmonares dura no máximo 7 dias, com exceção dos pacientes com hérnia diafragmática congênita e naqueles portadores de cardiopatia congênita. Neste sentido, caso estes RN´s sejam tratados adequadamente durante este período, sem que ocorram agravos por lesão do parênquima pulmonar, as chances de sobrevivência aumentam sobremaneira (2).

6.3.1. *Cuidados gerais*

A causa básica da HPPRN deve ser tratada tão logo seja identificada; por exemplo, se o RN tem história sugestiva de infecção ou pneumonia a administração de antibióticos torna-se imprescindível. Os distúrbios metabólicos, tais como hipoglicemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia também devem ser tratados rapidamente.

Especial atenção deve ser dada para a manutenção da pressão arterial sistêmica e da perfusão sanguínea adequadas. Isto se consegue com uma adequada reposição volêmica, que pode ser feita com a utilização de cristalóides (ex. soro fisiológico) ou colóides (ex. albumina), aliada à utilização de drogas vasoativas procurando-se manter uma pressão arterial média acima de 40 mmHg nos RN's.

As principais drogas vasoativas utilizadas no manuseio da HPPRN são a dopamina, a dobutamina (simpatomiméticos) e o milrinone (inibidor da fosfodiesterase). A dopamina é utilizada em doses que variam de 1 a 20 mcg/Kg/min de acordo com o efeito desejado da droga (dopaminérgico, b1 adrenérgico ou alfa1 adrenérgico). A dobutamina é utilizada na presença de sinais de insuficiência cardíaca e/ou disfunção ventricular, sendo que a dose utilizada varia de 2,5 a 20 mcg/Kg/min. Existem evidências que nos RN's prematuros o tratamento da hipotensão arterial sistêmica tem sido mais efetivo com o uso da dopamina que a dobutamina (12). Quanto aos efeitos colaterais as drogas simpatomiméticas podem geralmente causar taquicardia, arritmias ou hipertensão arterial sistêmica.

Os inibidores da fosfodiesterase (milrinone) apresentam uma ação vasodilatadora sistêmica e pulmonar além de inotrópica positiva, sendo utilizado com maior freqüência nos últimos anos. A dose utilizada é de 0,25 a 0,75 mcg/Kg/min, sendo os efeitos colaterais mais freqüentes a hipotensão arterial sistêmica e plaquetopenia.

A utilização de prostaglandina E1 é muito importante no manuseio dos RN´s com HPPRN e deve sempre ser lembrada. Esta substância apresenta um efeito vasodilatador pulmonar já conhecido entretanto, o seu melhor efeito na HPPRN é sem dúvida o de manter o canal arterial patente equilibrando as circulações sistêmica e pulmonar. A presença do canal arterial alivia a sobrecarga ventricular direita decorrente da hipertensão pulmonar, podendo melhorar em parte o baixo débito sistêmico apresentado por alguns RN´s. Esta melhora decorre da ocorrência do *shunt* direita-esquerda através do canal arterial, melhorando o débito sistêmico, embora haja inicialmente uma piora do grau de hipóxia. A dose utilizada é de 0,01 a 0,1 mcg/Kg/min, através de infusão endovenosa.

A sedação e a analgesia dos RN's com HPPRN são fundamentais para se minimizar os efeitos deletérios da estimulação ambiental, dor e do próprio desconforto inerente ao tratamento intensivo a que são submetidos estes RN's. Sabe-se que crises de hipertensão pulmonar seguidas de baixo débito sistêmico podem ser precipitadas durante procedimentos como a aspiração traqueal ou mesmo coleta de exames laboratoriais. Neste sentido, recomenda-se a utilização de sedação contínua com benzodiazepíncos (ex. midazolam 0,05 a 0,2 mg/Kg/h) além de analgesia contínua com derivados opióides (ex. Fentanil 1 a 5 mcg/Kg/h; morfina 10 a 50 mcg/Kg/h). Deve-se entretanto estar sempre atento à possibilidade de ocorrer hipotensão arterial sistêmica com a utilização dessas drogas.

Em algumas situações extremas pode ser necessário, além da analgesia e sedação, a utilização de relaxantes musculares, apesar das alterações cardiovasculares adversas. A sua utilização deve ser guardada para aqueles RN's que se mantém desacoplados à ventilação mecânica, apesar de analgesia e sedação adequadas e assistência ventilatória otimizada. Deve-se lembrar que em um RN que não esteja adequadamente ventilado, a utilização de relaxantes musculares pode ser muito deletéria.

6.3.2. *Vasodilatadores pulmonares*

Várias drogas com ação vasodilatadora pulmonar não seletiva, como a tolazolina, prostaciclina, adenosina, bloqueadores de canais de cálcio e o nitroprussiato de sódio foram

propostos para o tratamento da HPPRN, sendo a tolazolina a mais utilizada até o momento. Entretanto, a ocorrência de hipotensão arterial sistêmica significante em cerca de 50% dos RN's tem limitado a sua utilização.

Com a introdução do uso terapêutico do óxido nítrico, por via inalatória, pôde-se de maneira mais efetiva e seletiva causar uma vasodilatação pulmonar sem os efeitos sistêmicos deletérios dos outros vasodilatadores.

6.3.3. Óxido Nítrico inalatório (NOi)

O óxido nítrico é um potente vasodilatador sistêmico e pulmonar. Ao ser administrado por via inalatória, o mesmo se difunde das vias aéreas para o interior da parede dos vasos pulmonares causando a dilatação dos mesmos sendo que, após esta ação, o mesmo se liga à hemoglobina, sendo então rapidamente inativado e não apresentando assim ação vasodilatadora sistêmica. Além de sua ação vasodilatdora pulmonar, o NOi atua preferencialmente nos vasos sangüíneos que perfundem os alvéolos melhor ventilados, melhorando a relação ventilação/perfusão, o que explica em parte o efeito benéfico do NOi também em doenças parenquimatosas pulmonares.

O primeiro estudo randomizado, multicêntrico e controlado que avaliou o efeito clínico do NOi em RN's com HPPRN data de 1997 (13). Neste estudo a dose inicial de NOi utilizada foi de 80 ppm, tendo sido observada uma boa resposta ao NOi, sendo considerada como melhora uma PaO2 >55 mmHg e um índice de oxigenação(IO=PMVA x FiO_2 x 100/PaO_2) menor do que 40, em cerca de 53% dos pacientes. Observou-se ainda neste estudo uma redução de 30% da necessidade de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Um segundo estudo publicado neste mesmo ano mostrou resultados semelhantes, utilizando entretanto doses iniciais de 20 ppm (14). Neste estudo observou-se ainda que pacientes com hérnia diafragmática não responderam ao NOi. Além disso, não se observou aumento na incidência de hemorragia intracraniana, pulmonar ou gastrointestinal. Entretanto a incidência de displasia broncopulmonar bem como as taxas de mortalidade não foram diferentes em relação ao grupo controle.

Uma metanálise publicada em 1999, concluiu que realmente ocorre uma melhora da oxigenação em cerca de 50% dos RN's com HPPRN, entretanto não houve alteração da mortalidade e ainda os RN's com hérnia diafragmática não apresentaram resposta ao NOi (15).

Dose

- A dose recomendada para o tratamento da HPPRN é inicialmente de 20 ppm, devendo ser reduzida progressivamente, de acordo com a resposta clínica, até cerca de 5 ppm. Caso não haja resposta com a dose de 20 ppm, pode-se eventualmente testar a resposta clínica utilizando-se doses mais altas (40 a 80 ppm), entretanto não se recomenda utilizar estas doses por um período prolongado pela possibilidade de efeitos colaterais. Vale lembrar que em um estudo randomizado realizado por Davidson e colaboradores (1998) foi estudada a resposta clínica de RN's portadores de HPPRN a doses variadas de NOi (0, 5, 20 e 80 ppm), tendo sido observado que a dose de 80 ppm não foi mais efetiva na melhora da oxigenação que as doses de 5 ou 20 ppm, tendo havido ainda um aumento dos níveis séricos de metahemoglobina em 35% dos RN's (16).

Desmame

- O desmame do NOi deve ser iniciado tão logo haja uma melhora mantida dos níveis de PaO_2, por pelo menos 4 a 6 horas. A redução da dose inicial de 20 ppm pode ser feita rapidamente até o nível de 5 ppm, ou gradativa a cada 4 ou 6 horas (20 ppm para 10 ppm e depois 5 ppm). O início do desmame geralmente ocorre já nas primeiras 24 horas do tratamento. Caso haja piora da oxigenação durante esta fase do desmame, deve-se retornar imediatamente à dose anterior do NOi. Já o desmame do NOi de 5 ppm a zero deve ser feito lentamente, com redução de 1 ppm a cada 4 a 6 horas, isto para se evitar o efeito rebote da hipertensão pulmonar.

Toxicidade

- O NO pode reagir com o O_2 e formar NO_2 e com o superóxido para formar peroxinitrito, sendo estes metabólitos os responsáveis pela toxicidade pulmonar do NO. Esta toxicidade parece ser uma lesão pulmonar oxidativa, havendo uma redução da produção pulmonar de surfactante (17,18). Estudos clínicos recentes tem mostrado que o uso de NOi em baixas doses não causa toxicidade pulmonar. O uso de NOi pode acarretar ainda um aumento dos níveis séricos de metahemoglobina(>5%) o que geralmente ocorre apenas com o uso de altas doses de NOi (80 ppm). Sendo assim os RN's tratados com NOi devem ser monitorizados com a dosagem sérica de metahemoglobina nas primeira 6 horas após o início do tratamento, e posteriormente a cada 24 horas. Outro efeito indesejável do NOi ocorre na função plaquetária, já que há uma inibição da

agregação e adesão plaquetária, entretanto não se observa um aumento na incidência de sangramento cerebral, gastrointestinal ou pulmonar nos RN's tratados com NOi.

6.3.4. *Ventilação Mecânica*

Existem ainda dúvidas atualmente em relação ao melhor modo de ventilação para os RN's com HPPRN: a ventilação convencional ou a ventilação oscilatória de alta freqüência?

6.3.4.1. Ventilação convencional

Durante muitos anos a ventilação convencional foi utilizada com o propósito de hiperventilar os RN's causando uma alcalose respiratória e conseqüente redução da pressão pulmonar. Entretanto vários estudos já demonstraram que a vasodilatação pulmonar decorre do aumento do pH e não necessariamente da hipocapnia (19). Alguns outros estudos demonstraram ainda que a mortalidade foi menor quando se utilizou a ventilação pouco agressiva aceitando-se um nível mais alto de $PaCO_2$ (hipercapnia permissiva) (20,21). Neste sentido atualmente ao se utilizar a ventilação convencional procura-se manter uma PaO_2 em torno de 50-60 mmHg e $PaCO_2$ entre 45-55 mmHg, sendo o pH mantido entre 7,45 e 7,50 através da reposição endovenosa de bicarbonato de sódio.

6.3.4.2. Ventilação oscilatória de alta freqüencia

Este modo de ventilação tem sido utilizado nos últimos anos com maior freqüência no tratamento de RN's com HPPRN, entretanto ainda são poucos os estudos randomizados e controlados. Em um estudo realizado por Clark (1994) observou-se que a ventilação oscilatória foi eficaz nos RN's que não responderam bem à ventilação convencional (22). Sendo assim, atualmente utilizamos inicialmente a ventilação convencional e caso não haja boa resposta procura-se instituir rapidamente a ventilação oscilatória de alta freqüência.

O uso combinado da ventilação oscilatória de alta freqüência com NOi, principalmente naqueles RN's com HPPRN associada a doença parenquimatosa, demonstrou ser mais efetivo, provavelmente em decorrência de uma melhora no *shunt* intrapulmonar devido a um recrutamento alveolar e liberação do NO no seu local de ação.

6.3.5. *Surfactante pulmonar*

A administração de surfactante tem sido indicada em RN's com HPPRN associada a aspiração de mecônio. Alguns estudos já demonstraram uma significativa melhora da oxigenação e redução da necessidade de ECMO com a utilização de surfactante (23,24). Entretanto ainda existem dúvidas quanto a dose adequada a ser utilizada, sendo que atualmente preconiza-se utilizar a primeira dose (100 a 150 mg/Kg) nas primeiras 6 horas de vida, podendo ser utilizadas até 4 doses.

6.3.6. *Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)*

A oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) é um procedimento de *bypass* sangüíneo onde o sangue insaturado é retirado do paciente e as trocas gasosas são feitas através de uma membrana extracorpórea, retornando assim o sangue oxigenado ao paciente. Trata-se de uma técnica extremamente cara e que necessita de uma equipe muito especializada, estando indicado naqueles RN´s com HPPRN e insuficiência respiratória grave onde, apesar da terapêutica clínica máxima (ventilação otimizada, NOi, drogas vasoativas, alcalinização) apresentam um índice de oxigenação maior que 40 em gasometrias arteriais consecutivas.

O uso da ECMO para HPPRN teve seu apogeu nos EUA no ano de 1992, quando foi instalada em cerca de 1500 RN´s. Desde esta época observou-se uma redução gradativa do número de RN´s necessitando de ECMO, o que provavelmente está relacionado ao uso do NOi, ventilação oscilatória de alta freqüência e surfactante (25,26). Verificou-se ainda neste período que houve uma mudança na população dos pacientes tratados com ECMO, sendo hoje na sua maioria RN´s portadores de hérnia diafragmática ou cardiopatias congênitas.

A sobrevida atual dos RN´s com HPPRN colocados em ECMO está em torno de 75%, embora ainda exista muita preocupação em relação às complicações neurológicas, como hemorragia intracraniana e desenvolvimento neuropsicomotor, sendo que cerca de 15% dos RN´s em ECMO apresentam seqüelas neurológicas graves (27,28). Neste sentido acreditamos que a indicação de ECMO fica reservada para aqueles RN´s com HPPRN reversível que não responderam ao tratamento convencional e uso de NOi com ventilação de alta freqüência.

6.4. Hipertensão arterial pulmonar persistente no recém-nascido com cardiopatia congênita

A hipertensão arterial pulmonar pode estar presente em inúmeras cardiopatias congênitas já no período neonatal. Em algumas cardiopatias a HPPRN faz parte do quadro geral desta, sendo fundamental para o equilíbrio sistêmico do RN na fase perinatal. O melhor exemplo desta situação é a síndrome de hipoplasia do coração esquerdo, onde a persistência de uma elevada pressão arterial pulmonar é fundamental para a manutenção de um débito sistêmico adequado, até que se realize o tratamento cirúrgico da cardiopatia. Neste grupo de cardiopatias podemos incluir ainda a interrupção do arco aórtico com CIV além de outras cardiopatias onde o fluxo sistêmico é relativamente dependente do canal arterial e de uma hipertensão pulmonar. Nestas situações, fica claro que a hipertensão arterial pulmonar se comporta como um “mal” necessário não devendo ser tomadas medidas que reduzam muito a pressão pulmonar, já que isto comprometeria rapidamente o fluxo sistêmico.

A HPPRN pode estar associada ainda à transposição das grandes artérias com septo interventricular íntegro no recém-nascido. A prevalência exata desta associação ainda não está completamente estabelecida, sendo que em algumas séries publicadas observou-se que 1 a 3% dos RN’s com TGA também apresentam HPPRN, o que torna extremamente desfavorável a evolução destes RN’s (29-32). Do ponto de vista anátomo-patológico observa-se um aumento da espessura da parede das arteríolas pulmonares bem como uma muscularização dos vasos mais periféricos, sendo que existem evidências experimentais que a hipóxia intrauterina pode ser um dos mecanismos responsáveis pela excessiva muscularização (29). Do ponto de vista clínico, deve-se suspeitar que um RN com TGA também apresente HPPRN quando, apesar de uma adequada comunicação interatrial obtida após septostomia, e da infusão contínua de prostaglandina, o mesmo se mantém com uma hipoxemia acentuada ($SatO_2$ <70%) ou ainda com cianose diferencial, sendo a saturação de O_2 maior nos MMII, o que demonstra a presença de fluxo direita-esquerda através do canal arterial. Nesta situação, em decorrência dos *shunts* em nível atrial e ductal, observa-se uma redução do fluxo pulmonar efetivo, o que acentua ainda mais o grau de hipóxia.

O manejo adequado destes RN’s é extremamente difícil e os resultados obtidos ainda não são muito animadores, havendo ainda uma mortalidade, mesmo com o tratamento cirúrgico, em torno de 50%. Neste sentido o consenso atual do tratamento clínico inicial destes RN’s está baseado nos seguintes passos:

- Obtenção de uma adequada comunicação interatrial através de atriosseptostomia;
- Utilização de prostaglandina E1 para manutenção do canal arterial patente, em doses de 0,01 a 0,1 mcg/Kg/min;
- Otimização da ventilação e oxigenação, além de sedação e analgesia adequadas;
- Uso apropriado de drogas vasoativas para manutenção da pressão arterial sistêmica;
- Vasodilatação pulmonar através de alcalinização (reposição de bicarbonato de sódio) e uso precoce de óxido nítrico inalatório em doses de 5 a 40 ppm;
- Uso de ECMO nas situações em que não se obtenha melhora com as medidas acima.

Vale lembrar que este tratamento clínico realizado tem o objetivo de estabilizar o RN e deixá-lo em condições de ser submetido ao tratamento cirúrgico oportuno, sendo que a opção cirúrgica atual mais utilizada nesta situação tem sido a operação de Jatene. A resolução completa da HPP nesta situação não é rápida, sendo que mesmo após a correção cirúrgica da cardiopatia o tratamento da HPP (NOi, ECMO, etc) deve ser continuado por vários dias até que se observe a redução da pressão pulmonar.

6.5. Perspectivas futuras

Apesar dos avanços obtidos nos últimos anos em relação ao tratamento da HPPRN, principalmente com a utilização do NOi, que é um vasodilatador pulmonar seletivo, observamos que pouco mais que 50% dos RN´s apresentaram uma boa resposta a esta terapia. Neste sentido, vários estudos têm sido realizados no sentido de analisar o efeito de drogas que pudessem aumentar a produção de NO endógeno através do bloqueio da degradação do NO com a inibição da enzima fosfodiesterase-5. Drogas como o dipiridamol e o sildenafil apresentam esta ação e já existem estudos sendo desenvolvidos com estas drogas no tratamento da hipertensão pulmonar na criança, assim como drogas coadjuvantes ao tratamento com NOi (33,34). No entanto são necessários mais estudos que comprovem os efeitos benéficos dessa terapêutica e uma melhor avaliação dos efeitos colaterais a curto e longo prazo.

Além dos inibidores da fosfodiesterase-5, um outro grupo de substâncias chamadas de doadores de NO também aumentariam a quantidade de NO endógeno. Alguns estudos

experimentais têm demonstrado uma vasodilatação pulmonar seletiva sem efeito sistêmico importante, entretanto não são conhecidos ainda os outros efeitos colaterais possíveis (35).

Referências Bibliográficas

1. Walsh-Sukys MC, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. Pediatrics 2000; 105:14-20.
2. Suguihara C. Tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. J Pediatr (Rio J) 2001; 77:S17-S24.
3. Rudolph AM, Heymann MA. The circulation of the fetus in utero. Methods for studying distribution of blood flow, cardiac output and organ blood flow. Circ Res 1967; 21:163-184.
4. Lewis AB, et al. Gestational changes in pulmonary vascular responses in fetal lambs in utero. Circ Res 1976; 39:536-541.
5. Rudolph AM. Fetal and neonatal pulmonary circulation. Annu Rev Physiol 1979; 41:383-395.
6. Wang Y, Coceani F. Isolated pulmonary resistance vessels from fetal lambs. Contractile behavior and responses to indomethacin and endothelin-1. Cir Res 1992; 71:320-330.
7. Hammerman C. Patent ductus arteriosus. Clinical relevance of prostaglandins in prostaglandin inhibitors in PDA pathophysiology and treatment. Clin Perinat 1995; 22:457-479.
8. Coceani F, et al. Cytochrome P450 during ontogenic development: occurrence in the ductus arteriosus and other tissues. Can J Physiol Pharmacol 1994; 72:217-226.
9. Clyman RI. Developmental physiology of the ductus arteriosus. In: Long W. Fetal and neonatal cardiology. Phyladelphia, WB Saunders Co., 1990, pp. 64-75.
10. Clyman RI, et al. Permanent anatomic closure of the ductus arteriosus in newborn baboons: the roles of postnatal constriction, hipóxia, and gestation. Pediatr Res 1999; 45:19-29.
11. Rabinovitch M. Pathology of pulmonary hypertension. Prog Pediatr Cardiol 2001; 12:223-247.
12. Klarr JM, et al. Randomized, blind trial of dopamine versus dobutamine for treatment of hypotension in preterm infants with respiratory distress syndrome. J Pediatr 1994; 125:117-122.
13. Roberts JD Jr, et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The inhaled nitric oxide study group. N Engl J Med 1997; 336:605-610.
14. The neonatal inhaled nitric oxide study group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. N Engl J Med 1997; 336:597-604.
15. Finner N, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term (Cochrane Review). In the Cochrane Library, 1999. Oxford: Update software.
16. Davidson D, et al. Inhaled nitric oxide for early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled,

dose-response, multicenter study. The I-NO/PPHN study group. Pediatrics 1998; 101:325-334.

17. Rasmussen TR, et al. Delayed effects of NO2 exposure on alveolar permeability and glutathione peroxidase in healthy humans. Am Rev Respir Dis 1992; 146:654-659.
18. Haddad IY, et al. Mechanisms of peroxinitrite-induced injury to pulmonary surfactants. Am J Physiol 1993; 265:L555-564.
19. Schreiber MD, et al. Increased arterial pH, not decreased PaCO2 attenuates hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction in newborn lambs. Pediatr Res 1986; 20:113-117.
20. Wung JT, et al. Management of infants with severe respiratory failure and persistence of the fetal circulation, without hyperventilation. Pediatrics 1985; 76:488-494.
21. Dworetz AR, et al. Survival of infants with persistent pulmonary hypertension without extracorporeal membrane oxygenation. Pediatrics 1989; 84:1-6.
22. Clark RH, et al. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillation and conventional ventilation in candidates for extracorporeal membrane oxygenation. J Pediatr 1994; 1224:447-454.
23. Findlay RD, et al. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. Pediatrics 1996; 97:48-52.
24. Lotze A, et al. Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. Survanta in term infants study group. J Pediatr 1998; 132:40-47.
25. Rais-Bahrami K, et al. The current status of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. Semin Perinatol 2000; 24:406-417.
26. Hintz SR, et al. Decreased use of neonatal extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): how new treatment modalities have affected ECMO utilization. Pediatrics 2000; 106:1339-1343.
27. UK Collaborative ECMO Trial Group. UK collaborative randomized trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. Lancet 1996; 348:75-82.
28. Glass P, et al. Neurodevelopmental status at age five years of neonates treated with extracorporeal membrane oxygenation. J Pediatr 1995; 127:447-457.
29. Dick M 2nd, et al. Quantitative morphometric analysis of the pulmonary arteries in two patients with D-transposition of the great arteries and persistence of the fetal circulation. Pediatr Res 1981; 15:1397-1401.
30. Chang AC, et al. Management of the neonate with transposition of great arteries and persistent pulmonary hypertension. Am J Cardiol 1991; 68:1253-1255.
31. Kumar A, et al. Pulmonary vascular disease in neonates with transposition of great arteries and intact ventricular septum. Br Heart J 1993; 69:442-445.

32. Luciani GB, et al. Surgical repair of transposition of the great arteries in neonates with persistent pulmonary hypertension. Ann Thorac Surg 1996; 61:800-805.
33. Ziegler JW, et al. Effects of dipyridamole and inhaled nitric oxide in pediatric patients with pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 1998; 1388-1395.
34. Weimann J, et al. Sildenafil is a pulmonary vasodilator in awake lambs with acute pulmonary hypertension. Anesthesiology 2000; 92:1702-1712.
35. Jacobs BR, et al. Soluble nitric oxide donor and surfactant improve oxygenation and pulmonary hypertension in porcine lung injury. Nitric Oxide 2000; 4:412-422.

7. Doença arterial pulmonar associada a cardiopatias congênitas

Vera Demarchi Aiello

Ao considerarmos a doença vascular pulmonar incidente em crianças com defeitos congênitos do sistema cardiovascular, devemos lembrar sempre que nelas o processo normal de crescimento e desenvolvimento vascular, conhecido como *remodelamento fisiológico*, ocorre paralelamente à ação de agentes modificadores, resultando em um crescimento anormal, o *remodelamento patológico* dos vasos. Assim, nas situações de hiper ou hipofluxo pulmonar, ou ainda por dificuldades no retorno venoso, os vasos pulmonares mostrarão diferentes tipos de resposta. Também alguns padrões de circulação presentes no feto podem afetar diretamente o desenvolvimento pós-natal dos vasos pulmonares. Para entender convenientemente o processo de remodelamento patológico sugerimos a leitura do Capítulo sobre Estrutura Normal dos Vasos Pulmonares.

7.1. Alterações vasculares no hiperfluxo pulmonar

Entre as anomalias congênitas que levam ao hiperfluxo pulmonar podemos citar as comunicações intercavitárias como as comunicações interventriculares e interatriais, o defeito do septo atrioventricular, a persistência do canal arterial, o tronco arterial comum persistente, a dupla via de saída ventricular. A correção cirúrgica dessas anomalias estará limitada pelo grau de doença vascular pulmonar, quase invariavelmente presente. Quando clinicamente existem dúvidas quanto à gravidade da doença vascular e mesmo os parâmetros hemodinâmicos não permitem uma decisão relacionada à conduta, a biópsia pulmonar poderá fornecer dados adicionais que venham colaborar para o manuseio do doente.

Para interpretar convenientemente os achados morfológicos é necessário que haja conhecimento do processo normal de desenvolvimento dos vasos pulmonares. Resumidamente, podemos dizer que o padrão de remodelamento dos vasos pulmonares frente a situações de hiperfluxo irá depender do grau de maturidade dos vasos. Um mesmo estímulo lesivo incidindo sobre os vasos pulmonares de um recém-nato e de um adulto irá determinar diferentes tipos de lesão.

Como já descrito em capítulo anterior, a estrutura do pulmão e do seu leito vascular ao nascimento difere daquela encontrada no adulto. Nos primeiros meses de vida, nem todas as artérias pulmonares periféricas são completamente muscularizadas. As arteríolas mais distais, situadas no interior do ácino pulmonar, têm estrutura simples, com uma camada de células endoteliais circundadas externamente por células intermediárias e pericitos. Além disso, a proporção entre o número de alvéolos e de artérias sofre variação nos primeiros anos de vida, diminuindo de 25/1 ao nascimento para cerca de 10/1 aos 5 anos de idade. Tal diminuição deve-se a um aumento no número de artérias em uma taxa que sobrepuja o aumento no número de alvéolos, normal no processo de maturação pulmonar (1). O remodelamento fisiológico da árvore arterial inclui ainda uma muscularização lenta e progressiva das arteríolas intra-acinares e um aumento do diâmetro arterial, que se completam por volta dos cinco anos de idade.

Em lactentes portadores de defeitos cardíacos causadores de hiperfluxo pulmonar, o remodelamento vascular inicia-se por uma diferenciação *precoce* de células intermediárias e pericitos em células musculares lisas transformando, ainda nos primeiros meses de vida, segmentos arteriais intra-acinares em artérias completamente muscularizadas (2). Com a persistência do hiperfluxo, as artérias sofrem hipertrofia da túnica média e posteriormente migração e proliferação de células musculares lisas na íntima, levando à oclusão gradual do lume. Com a progressão da doença, aparecem também lesões de dilatação, as plexiformes e angiomatóides já descritas anteriormente e classicamente consideradas como um sinal morfológico de irreversibilidade da doença, ou seja, de manutenção do regime hipertensivo mesmo com a correção do defeito. Essa afirmação tem sido questionada, pela ocorrência de casos isolados que apresentaram boa evolução a longo prazo (3). A Figura 1 mostra esquematicamente a sucessão de eventos do remodelamento patológico da árvore arterial pulmonar.

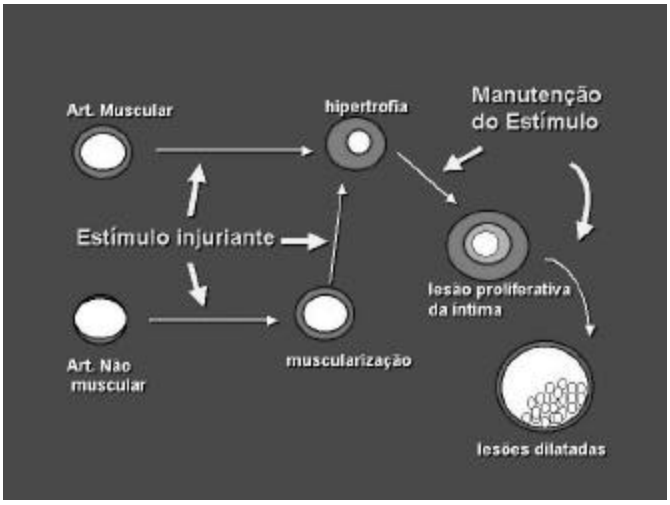


Figura 1 - Esquema representativo da sucessão de transformações morfológicas das artérias pulmonares periféricas na hipertensão pulmonar secundária a cardiopatias congênitas.

Além das alterações descritas, reconheceu-se também que em tais pacientes a taxa de crescimento numérico de vasos pulmonares cai, elevando a relação alvéolo/artéria para níveis acima do esperado para a idade. O mecanismo dessa redução numérica de vasos não está completamente esclarecido. Alguns autores admitem que a pressão de pulso normal no leito arterial seja essencial para o desenvolvimento de vasos novos, enquanto que a “rigidez” dos vasos mais proximais determinada pela hipertrofia da túnica média e pelo espessamento da adventícia venham prejudicar esse processo. Em resumo, ocorre redução numérica do leito arterial, o que contribui para a manutenção da pressão pulmonar elevada. Tal sucessão de eventos só poderá ser interrompida se o defeito cardíaco for corrigido em tempo hábil, normalizando o fluxo sangüíneo pulmonar.

Enquanto os sistemas mais antigos de classificação de hipertensão pulmonar somente detectavam lesões mais avançadas, como os diferentes graus de oclusão do lume arterial (4), sistemas mais recentes visam o reconhecimento de lesões mais iniciais, como a muscularização precoce de arteríolas distais (5,6).

7.1.1. *Biópsia pulmonar*

A possibilidade de se realizar a correção cirúrgica de defeitos cardíacos complexos e em pacientes cada vez mais jovens, aumentou a necessidade de detecção de alterações vasculares precoces, no intuito de se determinar o prognóstico. A avaliação morfométrica (incluindo a avaliação quantitativa das artérias, conforme será descrito adiante) de biópsias pulmonares pelo sistema preconizado por Rabinovitch e colaboradores no final da década de 70, demonstrou algumas vantagens em relação ao sistema qualitativo de Heath-Edwards, descrito na década de 50. Destas, a principal baseia-se na tese de que o estudo morfométrico sistemático torna representativa uma biópsia de 1 cm^2 de área, enquanto as lesões que permitem a classificação qualitativa são esparsas pelo parênquima, o que torna uma única amostra pulmonar de tamanho usual não suficiente para o diagnóstico. Outra limitação do exame qualitativo ficou evidente a partir do reconhecimento de que alterações qualitativamente pouco graves podem estar associadas com evolução desfavorável dos pacientes. Uma dessas lesões é a hipertrofia da média, que como veremos a seguir pode ser de diferentes graus, com diferente conotação prognóstica.

Para uma adequada análise quantitativa, a coleta do material deve obedecer a alguns princípios (5): o fragmento de pulmão deve ser colhido insuflado, sob pressão na via aérea variando de 25 a 30 cm de água. Ainda preso à pinça cirúrgica, deve ser mantido imerso em solução de formalina a 10%, num tempo de 12 a 24 horas, para só então ser seccionado e processado. Em cortes histológicos submetidos a coloração para fibras elásticas, são realizadas medidas de diâmetro externo e da espessura da túnica média (Figura 2) de artérias pré e intra-acinares, além da verificação da estrutura das mesmas (se muscularizadas ou não). Os valores obtidos são agrupados de acordo com o nível das artérias analisadas, sendo calculadas médias que são comparadas com tabelas de valores normais. É também determinada a relação alvéolo/artéria, através da contagem direta dessas estruturas (artérias que apresentem diâmetros maiores que 50 μm), em campos histológicos constituídos por pulmão bem insuflado. A partir desses dados, a doença vascular é classificada em graus:

Grau A

- Muscularização distal (presença de arteríolas intra-acinares muscularizadas em idade precoce)

Grau B

- Hipertrofia da túnica média, que pode ser subdividida em:

  Grau B, hipertrofia discreta ® Porcentagem de espessura da média menor que duas vezes o valor normal

  Grau B, hipertrofia acentuada ® Porcentagem de espessura da média maior que duas vezes o valor normal

Grau C

- Alterações de A e B. Associadas a um aumento na relação alvéolo/artéria acima do normal para a idade.

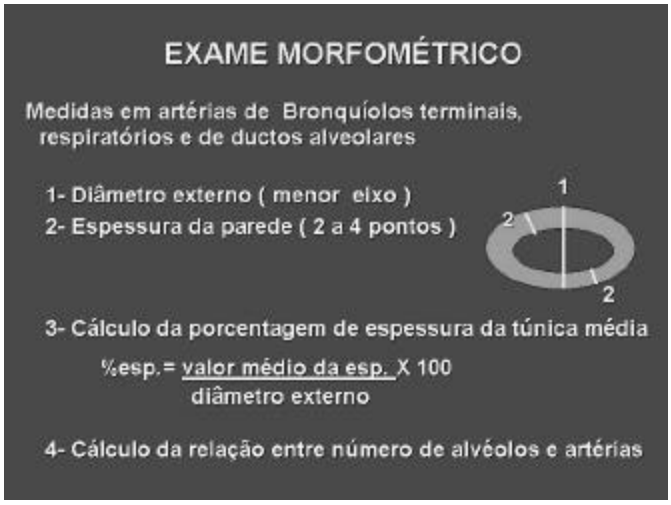


Figura 2 - Esquema descritivo da técnica do método morfométrico (quantitativo) na avaliação da hipertensão pulmonar.

7.1.2. *Reversibilidade da doença arterial oclusiva*

A determinação da gravidade e reversibilidade da doença vascular pulmonar é o principal motivo da realização de uma biópsia pulmonar em paciente com defeito cardíaco congênito. No sistema qualitativo de Heath-Edwards, consideram-se irreversíveis as alterações de grau III (Figura 3, oclusão total do lume vascular) ou mais graves, como as lesões plexiformes e angiomatóides (Figura 4). Na avaliação morfométrica, alterações definidas como

“C” (quando o número de artérias é menor do que o esperado para a idade) são consideradas irreversíveis. A idade do paciente deve sempre ser levada em conta, uma vez que estudos de desenvolvimento normal dos pulmões mostram haver potencialidade de crescimento numérico de artérias até por volta dos dois anos de idade (1,2). Dessa forma, o achado do grau “C” em pacientes com idade inferior a dois anos deve ser considerado com cautela e a cirurgia corretiva não deve ser contra-indicada, pois há teoricamente possibilidade de retomada do desenvolvimento normal. Se a correção cirúrgica do defeito for realizada na presença de lesões morfológicas vasculares consideradas irreversíveis, a pressão na artéria pulmonar continuará elevada e, em alguns casos, a hipertensão pulmonar pode ser progressiva a despeito da cirurgia realizada (7).

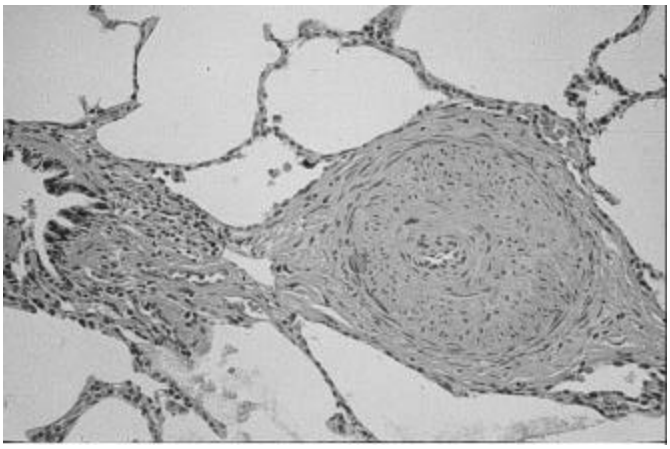


Figura 3 - Artéria pulmonar periférica com oclusão total da luz por proliferação fibro-intimal. Hematoxilina-eosina, objetiva 20x.

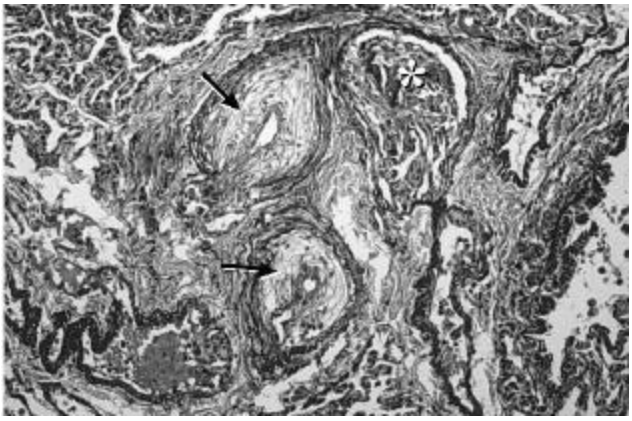


Figura 4 - Fotomicrografia de artérias pulmonares periféricas mostrando lesões proliferativas da íntima (setas) e lesão plexiforme (asterisco). Método para coloração de fibras elásticas (Verhoeff), objetiva 20x.

Não se deve imaginar que o sistema qualitativo esteja fora de uso nos dias atuais. Há casos em que, por artefato de coleta, ocorre colapso de alvéolos ou pinçamento de vasos, impossibilitando o cálculo do grau morfométrico. O sistema de Heath-Edwards dará então, uma noção do estado do leito vascular pulmonar. Além disso, a observação das lesões qualitativas ajuda na interpretação dos dados morfométricos, sobretudo quando existir suboclusão da luz por lesões proliferativas da íntima. Quando houver dilatação e/ou atrofia da parede de artérias distais, pode-se especular que haja lesões mais graves não amostradas, e que se trata de fenômeno de dilatação pós-estenótica. Esse tipo de raciocínio mostra que os dois sistemas de classificação trazem informações importantes, podendo ser considerados como complementares.

Merece discussão ainda o achado de grau “B” histológico na biópsia. Embora a hipertrofia da túnica média seja considerada lesão reversível, quando a porcentagem de espessura é maior do que duas vezes o valor esperado para a idade (“B”, hipertrofia acentuada), o leito vascular é considerado hiper-reativo, ou seja, frente a estímulos vasoconstritores que são comuns no pós-operatório de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, como hipóxia e liberação de substâncias vasoativas, pode ocorrer crise de vasoespasmo e até o óbito do paciente (Figura 5). Neste contexto, alguns autores chegam a afirmar que “reversibilidade histológica não é sinônimo de operabilidade” (8). O quadro abaixo mostra um algoritmo que ajuda na interpretação dos resultados de biópsias, baseando-se em dados morfométricos e qualitativos.

Interpretação da graduação histológica nas biópsias pulmonares

Grau		
Qualitativo	Morfométrico	Perguntas
I	A	Qual a % de hipertrofia?
	B	
	C	Qual a idade?
II	B	Qual a idade?
	C	Existe dilatação distal?
		Existe atrofia?
III, IV, V ou VI (lesões irrevesíveis)		

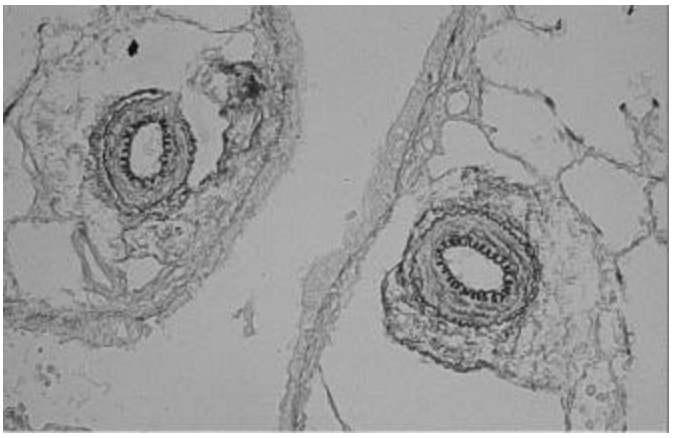


Figura 5 - Hipertrofia acentuada da túnica média em artérias pré-acinares de paciente com cardiopatia congênita com hiperfluxo pulmonar. Note sinais de vasoconstrição representados pelo aspecto tortuoso das lâminas elásticas. Método de Miller, objetiva 10x.

Outra situação na qual se utiliza a biópsia pulmonar, porém mais raramente, é com o intuito de determinar a possibilidade de realização de cirurgia tipo derivação átrio-pulmonar (9) (cirurgia de Fontan e suas modificações). Nos candidatos a esse tipo de procedimento, um único ventrículo serve à circulação sistêmica, sendo o ventrículo pulmonar, em geral, é hipoplásico. Com a cirurgia, o retorno venoso sistêmico é lançado diretamente do átrio direito ao tronco ou aos ramos da artéria pulmonar, sendo condição básica a existência de baixa

resistência do leito vascular. Embora haja um elenco de parâmetros clínicos e hemodinâmicos bem estabelecidos para guiar a indicação cirúrgica, por vezes utiliza-se da biópsia pulmonar para complementar a investigação. Em tais casos, o grau de doença vascular não pode ultrapassar o “B, discreta” (hipertrofia da média menor do que duas vezes o valor normal de espessura da parede).

7.1.3. *Representatividade da biópsia pulmonar*

Em condições adequadas de coleta (insuflação adequada) e fixação, um fragmento de pulmão que proporcione uma área de 1 cm^2 e examinado morfometricamente, conforme já citado, é considerado representativo do grau de doença vascular presente em cada caso. Estudos em pulmões normais mostram que se deve evitar fazer biópsia na língula do pulmão esquerdo, uma vez que esse é o único segmento do parênquima que apresenta vasos com espessura da parede maior do que o normal. Deve-se também ter cautela ao examinar uma biópsia muito superficial, que não inclua bronquíolos terminais e seus respectivos vasos. Sabemos que é nos vasos pré-acinares que acontecem as lesões oclusivas da íntima.

Outro achado que merece atenção, na interpretação de biópsias pulmonares de cardiopatas congênitos, diz respeito ao encontro de lesões intimais excêntricas e pouco celulares em artérias com paredes finas. Tais lesões podem corresponder à organização de trombos em pacientes com cardiopatias que cursam, por longos períodos de tempo, com fluxo pulmonar lento e diminuído. Embora a extensão de tais lesões e sua prevalência ainda não estejam completamente esclarecidas, é possível que a longo prazo tais tromboses acabem por diminuir a área do leito vascular pulmonar e cheguem a ocasionar elevação da pressão na artéria pulmonar.

Um tipo particular de defeito cardíaco que merece ser discutido em relação à representatividade da biópsia pulmonar é a atresia pulmonar com comunicação interventricular. Sabemos que nessa anomalia, os pulmões mostram padrões não homogêneos de distribuição de fluxo, alternando áreas de hipofluxo acentuado com outras supridas por grandes colaterais originadas na aorta e portanto em regime de hiperfluxo. Nessas situações a biópsia pulmonar não é representativa da doença vascular.

Em conclusão, o estudo adequado dos vasos pulmonares traz importantes contribuições para o conhecimento das lesões morfológicas, além de permitir traçar condutas visando ao tratamento dos pacientes a longo prazo.

7.2. Alterações vasculares na dificuldade de retorno venoso

Nas cardiopatias congênitas onde há obstrução do retorno venoso pulmonar as lesões vasculares diferem daquelas encontradas nas situações de hiperfluxo. Além da muscularização distal de arteríolas e da hipertrofia da média, que é bastante extensa e acentuada, ocorre espessamento da parede de veias e vênulas, as quais passam a apresentar aspecto semelhante a artérias musculares, uma vez que ganham uma segunda camada de lâmina elástica, a externa. Os vasos linfáticos subpleurais e dos septos interlobulares encontram-se caracteristicamente dilatados, o que confere à superfície dos pulmões um aspecto em mosaico. Outra diferença da lesão vascular nesse tipo de defeito é a ocorrência de lesões proliferativas da íntima em vasos menores (Figura 6), intra-acinares (10). Essas alterações costumam estar presentes muito precocemente na vida pós-natal. Alguns exemplos de anomalias congênitas desse grupo são a estenose mitral congênita, a síndrome da hipoplasia do coração esquerdo com septo atrial fechado e a drenagem anômala de veias pulmonares obstrutiva.

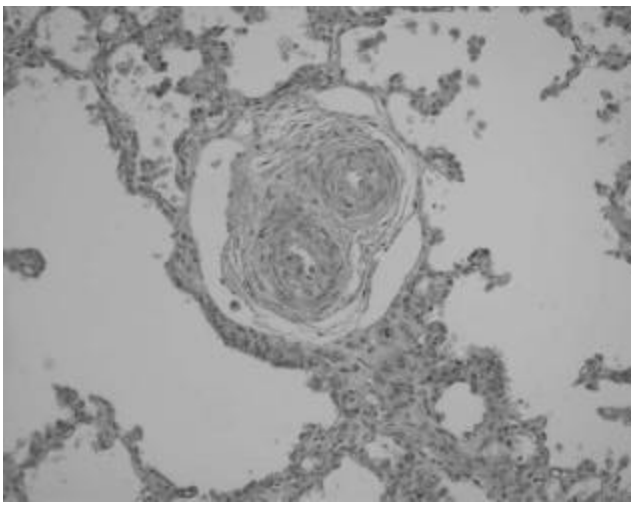


Figura 6 - Artérias intra-acinares com acentuada hipertrofiada média e proliferação fibro-intimal, em paciente com drenagem anômala de veias pulmonares forma obstrutiva. Hematoxilina-eosina, objetiva 40x.

7.3. Alterações vasculares no hipofluxo pulmonar

As artérias pulmonares periféricas costumam mostrar paredes afiladas e luz ampla em situações de hipofluxo. São também descritas lesões do tipo microtrombóticas organizadas, caracterizadas por espessamentos excêntricos e pouco celulares da íntima. Os defeitos cardíacos que mais freqüentemente ocasionam esse padrão de lesão são a tetralogia de Fallot ou outros como a atresia tricúspide clássica, associados com estenose ou atresia pulmonar. Em geral não se utiliza a biópsia pulmonar no acompanhamento desses pacientes.

7.4. Alterações vasculares dependentes de padrões circulatórios fetais anormais

Como sabemos, a circulação fetal tem padrão em paralelo, visto que o fluxo que sai de ambos os ventrículos é direcionado em sua maior parte para o território sistêmico. O canal arterial patente direciona grande parte do débito do ventrículo direito para a aorta descendente e apenas uma pequena parte desse débito (cerca de 8%) chega às artérias pulmonares centrais e ao leito vascular pulmonar em desenvolvimento. Em situações onde há oclusão intra-uterina do canal, como por exemplo, após exposição materno-fetal a substâncias anti-inflamatórias inibidoras das prostaglandinas, o débito do ventrículo direito é “forçado” a passar pelo leito vascular pulmonar. Como conseqüência, ao nascimento essas crianças mostrarão alterações em artérias periféricas, caracterizadas pela muscularização distal precoce e por hipertrofia da média de artérias proximais. Embora consideradas reversíveis do ponto de vista morfológico, as alterações descritas são acompanhadas por quadro hemodinâmico de hipertensão pulmonar, por vezes com falência do ventrículo direito (11).

Outra alteração no padrão circulatório fetal é aquela determinada pelo fechamento intra-uterino do forame oval, que também implica em hiperfluxo nas câmaras direitas. Se associado à síndrome de hipoplasia do coração esquerdo, haverá concomitante dificuldade no retorno venoso pulmonar, com as conseqüências morfológicas já citadas.

7.5. Síndrome de Down e precocidade das lesões de hipertensão pulmonar

É bastante rara a ocorrência de lesões arteriais obstrutivas ou de lesões dilatadas dentro do primeiro ano de vida. Sabe-se todavia da existência de certos tipos de defeito

cardíaco que costumam cursar com lesões precoces. São eles o defeito do septo atrioventricular, a transposição das grandes artérias com comunicação interventricular subpulmonar e o tronco arterial comum persistente.

Tem-se observado clinicamente que crianças portadoras da síndrome de Down apresentam doença vascular avançada em idade precoce. Além disso, o defeito cardíaco mais comumente associado a essa síndrome é o defeito do septo atrioventricular, reconhecidamente promotor de aumento importante do fluxo pulmonar e de graus variáveis de regurgitação da(s) valva(s) atrioventricular(es). Sabe-se que pacientes com síndrome de Down mostram macroglossia e hipertrofia de cornetos nasais, o que leva a um estado de hipoventilação. Somada ao hiperfluxo, a hipóxia crônica é um potente promotor de remodelamento vascular patológico e isso talvez explique a precocidade das lesões nesse grupo de doentes. Em casuística nacional (12), verificamos uma tendência à ocorrência de lesões mais graves nesse mesmo grupo de pacientes.

Referências Bibliográficas

1. Hislop A, Reid L. Pulmonary arterial development during childhood: branching pattern and structure. Thorax 1973; 28:129-135.
2. Reid L. The pulmonary circulation: remodeling in growth and disease. Am Rev Respir Dis 1979; 119:531-546.
3. Epting CL, et al. Reversal of pulmonary hypertension associated with plexiform lesions in congenital heart disease: a case report. Pediatr Cardiol 2002; 23:182-185.
4. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease. Circulation 1958; 18: 533-544.
5. Rabinovitch M, et al. Lung biopsy in congenital heart disease: a morphometric approach to pulmonary vascular disease. Circulation 1978; 58:1107-1122.
6. Rabinovitch M, et al. Early pulmonary vascular changes in congenital heart disease studied in biopsy tissue. Human Pathol 1980; 11:S499-S509.
7. Houde C, et al. Profile of pediatric patients with pulmonary hypertension juged by responsiveness to vasodilators. Br Heart J 1993; 70:416-418.
8. Haworth SG, et al. Lung biopsy findings in transposition of the great arteries with ventricular septal defect: Potentially reversible pulmonary vascular disease is not always synonymous with operability. J Am Coll Cardiol 1987; 9:327-333.
9. Lévy M, et al. Histomorphometric analysis of pulmonary vessels in single ventricle for better selection of patients for the Fontan operation. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 123:263-270.
10. Aiello VD, et al. Morphometric analysis of the pulmonary vasculature in totally anomalous pulmonary venous connection. In: Crupi G, Parenzan L, Anderson RH, eds. Perspectives in pediatric cardiology. New York, Futura Publishing Company, 1989. pp.137-141. (Pediatric cardiac surgery, v.2).
11. Benvenuti LA, et al. Post-ischemic rupture of the anterior papillary muscle of right ventricle associated to persistent pulmonary hypertension of the newborn: a case report. Am J Cardiovasc Pathol 1992; 4:79-84.
12. Aiello VD, et al. Quantificação sistemática das artérias em biópsias pulmonares de pacientes com hipertensão pulmonar secundária a defeitos cardíacos congênitos. Arq Bras Cardiol, 1997; 68:3-8.

8. Doença arterial pulmonar tromboembólica

Fabio Biscegli Jatene, Wanderley M. Bernardo, Rosangela Monteiro, Mário Terra Filho

O tromboembolismo pulmonar se caracteriza pela oclusão embólica das grandes ou pequenas artérias da rede vascular pulmonar. Foi descrito pela primeira vez em 1819, por Laennec e, apesar de conhecido há quase dois séculos, permanece como doença freqüente e, às vezes, muito grave. Estima-se uma incidência anual de 69 casos por 100.000 indivíduos nos Estados Unidos, o que significa que mais de 175.000 indivíduos desenvolvem tromboembolismo pulmonar a cada ano (1). Mais de 50% dos casos não são diagnosticados e o tromboembolismo pulmonar não tratado tem alta mortalidade, sendo que o risco de morte diminui significativamente com o uso de anticoagulantes (2,3).

Os trombos, originários principalmente do território venoso dos membros inferiores, são responsáveis pela enorme maioria dos êmbolos pulmonares, embora existam outras formas como, por exemplo, a embolia gordurosa, gasosa e tumoral.

Em 95% dos pacientes, os trombos migram para os pulmões através da veia cava inferior, a partir das veias profundas dos membros inferiores e pelve (4). Desta maneira, a embolia pulmonar, ou melhor definindo, o tromboembolismo pulmonar (TEP), pode ser considerado complicação da trombose venosa profunda. Evidências de trombose venosa profunda são encontradas em cerca de 70% dos pacientes com quadro de tromboembolismo pulmonar (3).

Fatores que contribuem para o risco aumentado de trombose venosa profunda podem ser o diabete melito, imobilização ou outras causas de estase venosa, grandes traumas, uso de anticoncepcionais, neoplasias, doença arterial periférica, redução do débito cardíaco, obesidade, idade avançada e fatores hematológicos primários (trombofilia, associada a deficiência de anti-trombina III, proteína C ou S e assim por diante) (5).

Após um episódio tromboembólico agudo, a evolução pode variar desde a resolução do processo até a instalação do tromboembolismo pulmonar crônico e hipertensão pulmonar (6,7).

8.1. Diagnóstico

O diagnóstico de tromboembolismo pulmonar pode ser difícil de ser realizado, uma vez que a clínica é inespecífica e todos os testes têm limitações práticas e clínicas (8). Havendo variação da extensão e da cronicidade do quadro embólico teremos uma apresentação clínica distinta.

8.1.1. *Diagnóstico em embolia aguda*

Podemos classificar a embolia pulmonar aguda em três tipos principais de apresentação clínica:

8.1.1.1. Dispnéia, com ou sem dor pleurítica e hemoptise

É a forma clínica mais comum, ocorre sobretudo nos casos menos graves. As anormalidades são devidas geralmente a infarto pulmonar, que ocorre na obstrução de ramos de tamanho médio da artéria pulmonar (3).

8.1.1.2. Instabilidade hemodinâmica

Associada a quadros de embolia pulmonar maciça. Quando mais de 50% da circulação pulmonar é subitamente obstruída, essa situação clínica é devida a um desarranjo nas funções cardiopulmonares, induzidas pela obstrução e pela presença de mediadores indutores de vasoconstricção, podendo evoluir para falência do ventrículo direito. A redução do débito cardíaco produz hipotensão arterial, síncope e se a redução de fluxo na artéria pulmonar for muito grande, pode ocorrer evolução para óbito. Então, os sintomas podem ser de hipotensão, hipoxemia, taquicardia e extremidades frias, cianose, dispnéia e sinais de sobrecarga cardíaca direita (3).

8.1.1.3. Dispnéia progressiva e queda de tolerância ao exercício

É causada por múltiplos êmbolos de tamanhos pequeno ou médio, que se acumulam ao longo de várias semanas. Como a obstrução ocorre lentamente, há tempo de uma adaptação do ventrículo direito, com algum grau de hipertrofia (3).

Quase todos os pacientes com embolia pulmonar têm um ou mais dos seguintes sintomas: dispnéia de instalação súbita, taquipnéia (>20 ciclos respiratórios por minuto) ou dor torácica (pleurítica ou sub-esternal), e se a clínica relembra estes três sintomas, a possibilidade de embolia pulmonar deve ser considerada (3).

A abordagem clínica é o passo inicial para identificar pacientes com possível diagnóstico de embolia pulmonar aguda. No entanto, testes diagnósticos objetivos são necessários para confirmar ou afastar o diagnóstico. Os dados clínicos, o eletrocardiograma e a radiografia de tórax podem ser utilizados para determinar uma estimativa clínica da probabilidade de embolia pulmonar antes do conhecimento dos resultados dos estudos de imagem (3).

A cintilografia pulmonar tem sido o teste de primeira linha por mais de 20 anos, no entanto, 60 a 70% destes exames não são diagnósticos (9). A angiografia pulmonar é o teste padrão ouro, mas é invasivo e caro, podendo ser impraticável, além de produzir complicações cardíacas e pulmonares em 3 a 4% dos pacientes (10,11). Dentre os métodos de imagem, destacamos também a tomografia computadorizada helicoidal que apresenta índices de sensibilidade variando entre 53 e 100% e especificidade de 81 a 100% (12).

Em pacientes críticos, com suspeita de embolia maciça, o ecocardiograma pode ser rapidamente realizado, excluindo outras doenças, ou eventualmente confirmando o diagnóstico com o achado de trombos na artéria pulmonar ou em câmaras direitas, dispensando, no momento, outras investigações.

Ainda em diagnóstico, os níveis plasmáticos do dímero D são promissores como teste de exclusão, sendo o resultado positivo em 40 a 69% dos pacientes (13). Consideram-se significantes, níveis acima de 500 ng/ml em ensaios imunoenzimáticos preferencialmente.

Portanto, testes que definam a presença ou ausência da embolia pulmonar ainda são necessários para a maioria dos pacientes que chegam ao setor de emergência e que devido, muitas vezes, à gravidade do quadro necessitam de diagnóstico imediato.

8.1.2. *Diagnóstico em tromboembolismo pulmonar crônico*

A presença de dispnéia persistente, de difícil controle, que pode instalar-se de maneira progressiva ou súbita é o principal sintoma observado nestes pacientes (14). O quadro clínico

guarda relação com os níveis pressóricos na artéria pulmonar e as importantes elevações têm grande repercussão, exigindo a busca da terapêutica ideal ou, pelo menos, o alívio sintomático.

O diagnóstico é retardado pela evolução insidiosa desta afecção, sendo às vezes difícil relacioná-la com episódio prévio de tromboembolismo pulmonar agudo. Em cerca de 69% dos pacientes, há relato de pelo menos um episódio prévio de tromboembolismo pulmonar, facilitando a identificação da doença, e como já citado, episódios de trombose venosa profunda, principalmente nos membros inferiores, estão presentes em cerca de 96% dos casos. Noventa e dois por cento dos pacientes encontram-se em classe funcional III e IV, sendo que alguns apresentam-se em franca insuficiência cardíaca direita e dependentes de oxigenioterapia (15).

A radiografia simples de tórax e o ecocardiograma demonstram aumento da área cardíaca, quase exclusivamente das câmaras direitas, traduzindo o grau de hipertensão pulmonar (16,17). A cintilografia pulmonar inalatória e perfusional é muito utilizada para o diagnóstico do TEPC (Figura 1). Ela é importante quer seja para identificar possíveis portadores da doença como para realizar uma seleção dos casos a serem encaminhados à arteriografia. A cintilografia normal ou com baixa probabilidade, praticamente exclui a possibilidade da ocorrência de TEPC. Entretanto, deve-se ressaltar que as alterações, quando presentes, não são específicas dos processos crônicos e não excluem episódios tromboembólicos agudos (18,19). Via de regra, as falhas na perfusão são segmentares e múltiplas.

Figura 1 - Cintilografia pulmonar revelando inalação normal (esquerda) e alteração na perfusão dos lobos inferiores bilateralmente e médio (direita).

A ocorrência de hipoxemia e hipocapnia é achado freqüente na avaliação gasométrica pré-operatória dos pacientes e além de auxiliar no diagnóstico, é bom parâmetro para a observação do resultado operatório. Alguns trabalhos analisaram as causas que levaram a estas alterações, não só em relação ao comportamento do oxigênio, como de outros parâmetros. Neste sentido, Kapitan e colaboradores (20) notaram que a hipóxia nestas condições é conseqüência de alterações na relação ventilação/perfusão. Bernstein e colaboradores (21) observaram redução na capacidade difusional da membrana alvéolo-capilar, com repercussões funcionais que não se alteram de maneira rápida, mesmo após a realização da tromboendarterectomia. Provavelmente estão relacionadas às alterações na microcirculação, devidas à hipertensão pulmonar. No pré-operatório evidencia-se hipóxia, associada à hipocapnia em todos os pacientes (15).

Os achados espirométricos mostram-se pouco alterados e praticamente não colaboraram no diagnóstico, observação corroborada por Moser e colaboradores (22).

Quanto à indicação da arteriografia pulmonar, é importante ressaltar que para um planejamento cirúrgico apropriado, deve-se contar com uma arteriografia recente à data da operação (18,19,23) (Figura 2).

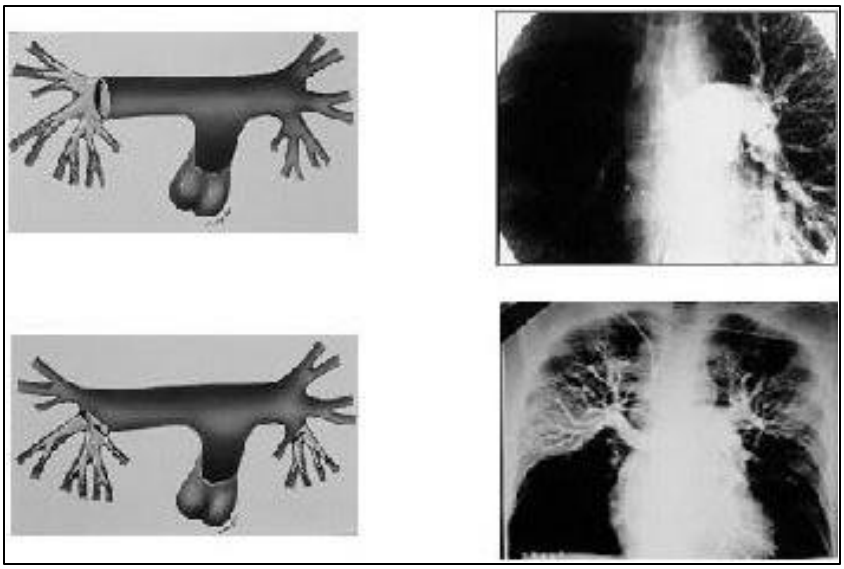


Figura 2 – Aspecto arteriográfico de tromboembolismo pulmonar crônico em dois pacientes. À esquerda, desenhos esquemáticos ilustrando o achado angiográfico exposto à direita.

É importante que haja uma harmonia entre os achados cintilográficos, pressóricos e angiográficos para que uma eventual operação possa ter sucesso. Assim, achados angiográficos que demonstrem um pequeno comprometimento arterial, com níveis pressóricos muito altos, fazem supor a ocorrência de outro componente, provavelmente de origem vascular mais periférica, que possa estar promovendo este aumento pressórico desproporcional. Nestas condições a operação não se justifica e a sua realização, ao lado de retirar pequena ou insignificante quantidade de trombos agravará, pela circulação extracorpórea, uma situação já previamente grave.

A tomografia computadorizada foi referida e descrita por alguns autores como bom método para o diagnóstico do tromboembolismo pulmonar crônico, que a consideraram útil, não só para a identificação, mas também para a estimativa pressórica pulmonar (24) e para o controle pós-tromboendarterectomia (25). Com a possibilidade dos novos avanços, como a tomografia helicoidal e programas de reconstrução tridimensional de imagens, a tomografia tem sido muito mais valorizada no diagnóstico do TEP crônico (26).

Embora esporádicos e de uso mais recente, estão descritos métodos, que por via intravascular podem auxiliar o diagnóstico, como a angioscopia e o ultra-som intravascular (27,28).

8.2. Tratamento

A embolia pulmonar pode evoluir com resolução do quadro, após o tratamento, mas estes pacientes estão sob o risco de óbito, recorrência e evolução crônica. O tratamento, quando realizado de maneira apropriada, tende a reduzir a incidência dessas últimas formas de evolução. A mortalidade atribuída ao tromboembolismo pulmonar pode ser superior a 30% em pacientes não tratados, mais de 10 vezes superior à mortalidade anual de pacientes tratados com drogas anticoagulantes (2,5%) (29). O tratamento se diferencia nas formas de apresentação aguda e crônica da embolia pulmonar, assim como a aplicabilidade do tratamento cirúrgico.

8.2.1. *Tratamento na fase aguda*

O uso de esquemas anti-trombóticos é o princípio do tratamento, uma vez que o processo primário está relacionado na maior parte das vezes em fenômenos de trombose venosa profunda. Isto inclui drogas que inibem a coagulação sangüínea (heparina, anti-coagulantes e inibidores diretos da trombina) e drogas trombolíticas (3).

A heparina não fracionada, a heparina de baixo peso molecular, os inibidores de trombina e os agentes trombolíticos, em doses apropriadas, são usados para tratar a embolia pulmonar aguda (3). A anticoagulação, tratamento de caráter profilático, previne a propagação do coágulo, permitindo que a atividade fribinolítica endógena dissolva trombos já existentes (3). Também, de maneira profilática podem ser utilizados o dextran, dispositivos de cava inferior e baixas doses de heparina não fracionada ou de baixo peso molecular.

A resolução direta, mecânica, da obstrução vascular pulmonar, pode ser obtida através da embolectomia cirúrgica ou por cateter. A embolectomia continua sendo utilizada em situações de emergência, quando medidas mais conservadoras falharam. A única indicação da embolectomia é a de prevenir a morte (3). Infelizmente, é difícil identificar acuradamente aqueles pacientes que vão evoluir a óbito com ou sem embolectomia.

8.2.2. *Tratamento na fase crônica*

Como nos casos de tromboembolismo pulmonar crônico, o tratamento clínico tem muito pouca ação e a terapêutica cirúrgica passou a ser aceita como a mais adequada. O procedimento visa, fundamentalmente, à retirada dos trombos já organizados e fibrosados, favorecendo a livre passagem do sangue pelo interior da artéria pulmonar, com conseqüente tendência à normalização da pressão arterial pulmonar.

Segundo Jamieson e colaboradores (30), dentre as indicações para realização desta operação, está a hipertensão pulmonar com resistência vascular maior que 300 dyna.seg.cm-5, secundária a tromboembolismo pulmonar crônico e acessível cirurgicamente. Isto é importante se correlacionarmos com os relatos de Riedel e colaboradores (31), que acompanhando 147 pacientes com estudos seriados do coração direito e artéria pulmonar, observaram que aqueles pacientes com pressão média de artéria pulmonar acima de 30 mmHg apresentavam sobrevida de 30% ao final de 5 anos e aqueles, cuja pressão média era acima de 50 mmHg apresentavam

apenas 10% de sobrevida, ao final do mesmo período. Em nossa casuística, no período pré-operatório, nenhum doente apresentava pressão média inferior a 30 mmHg e apenas 25% apresentavam pressão média inferior a 45 mmHg.

O momento ideal para realização da tromboendarterectomia talvez seja o ponto mais controverso e que maior dúvida suscite. O tempo para a caracterização de um processo tromboembólico crônico é de 3 a 6 meses de evolução, com hipertensão pulmonar; segundo Moser (18) o tempo médio de evolução da doença pode chegar a 4 anos. Entretanto, devem-se enfatizar alguns critérios: o primeiro deles é que a simples presença de hipertensão pulmonar, na evolução de quadros tromboembólicos, não é indicativo para a realização da operação. Pode não haver correspondência entre os valores pressóricos e a magnitude da obstrução pulmonar e pode haver hipertensão na evolução precoce de um processo agudo, que com o passar do tempo evoluirá para níveis pressóricos reduzidos, sem a operação.

8.3. Considerações Finais

Por fim, para sintetizar, poderíamos dizer que a forma aguda de embolia pulmonar tem como padrão de referência o tratamento clínico, sendo reservado o tratamento cirúrgico para situações muito especiais, já descritas anteriormente. O tratamento cirúrgico é o padrão de referência no tratamento da forma crônica da embolia de pulmão. A suspeita e a confirmação diagnósticas dessa forma de afecção, quando estabelecidas de maneira precoce, permitem que os pacientes sejam tratados cirurgicamente e em condições clínicas mais favoráveis.

Referências Bibliográficas

1. Silverstein MD, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch Intern Med. 1998; 158:585-593.
2. Carson JL, et al. The clinical course of pulmonary embolism. N Engl J Med 1992; 326:1240-1245.
3. Riedel M. Acute pulmonary embolism 1: pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. Heart 2001; 85:229-240.
4. Rezende CS, Velasko IT. Tromboembolismo pulmonar, tromboembolismo venoso: doença tromboembólica. Rev Bras Med 1996; 53:863-870.
5. Oliveira EM, et al. Tromboembolismo pulmonar grave secundário ao uso de anticoncepcional em adolescente. Arq Bras Cardiol 1995; 65:427-430.
6. Reid LM. Structure and function in pulmonary hypertension: new perceptions. Chest 1986; 89:279-288.
7. Rich S, et al. Pulmonary hypertension from chronic pulmonary thromboembolism. Ann Intern Med 1988; 108:425-434.
8. Rathbun–Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. N Engl J Med 1998; 339:93-104.
9. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). JAMA 1990; 263:2753-2759.
10. Stein PD, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. Circulation 1992; 85:462-468.
11. Mills SR, et al. The incidence, etiologies, and avoidance of complications of pulmonary angiography in a large series. Radiology 1980; 136:295-299.
12. Rathbun SW, et al. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. Ann Intern Med 2000; 132:227-232.
13. Ginsberg JS, et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for d-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. Ann Intern Med 1998; 129:1006-1011.
14. Moser KM, et al. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation 1990; 81:1735-1743.
15. Jatene FB, et al. Tratamento cirúrgico da hipertensão pulmonar tromboembólica. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2000; 5:640-651.
16. Parro A Jr, et al. Diagnóstico e acompanhamento terapêutico de pacientes com embolia pulmonar maciça através da ecocardiografia bidimensional. Arq Bras Cardiol 1993; 60:157-163.

17. Patel JJ, et al. Impact of the incidental diagnosis of clinically unsuspected central pulmonary artery thromboembolism in treatment of critically ill patients. Chest 1994; 105:986-990.
18. Moser KM. Pulmonary embolism. In: Murray JF, Nadel JA, eds. Textbook of respiratory medicine. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994, pp.1652-1682.
19. Wolfe MW, et al. Pulmonary embolic disease: diagnosis, pathophysiologic aspects, and treatment with thrombolytic therapy. Curr Probl Cardiol 1993; 18:590-633.
20. Kapitan KS, et al. Mechanisms of hypoxemia in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am Rev Respir Dis 1989; 139:1149-1154.
21. Bernstein RJ, et al. Membrane diffusion and capillary blood volume in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest 1996; 110:1430-1436.
22. Moser KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical picture and surgical treatment. Eur Respir J 1992; 5:334-342.
23. Moser KM, et al. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation 1990; 81:1735-1743.
24. Falaschi F, et al. CT Evaluation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Comput Assist Tomogr 1992; 16: 897-903.
25. Schwickert HC, et al. Pulmonary arteries and lung parenchyma in chronic pulmonary embolism: preoperative and postoperative CT findings. Radiology 1994; 191:351-357.
26. Bergin CJ, et al. Identifying the cause of unilateral hypoperfusion in patients suspected to have chronic pulmonary thromboembolism: diagnostic accuracy of helical CT and conventional angiography. Radiology 1999; 213:743-749.
27. Shure D, et al. Fiberoptic angioscopy: role in the diagnosis of chronic pulmonary arterial obstruction. Ann Interm Med 1985; 103:844-850.
28. Ricou F, et al. Catheter-based intravascular ultrasound imaging of chronic thromboembolic pulmonary disease. Am J Cardiol 1991; 67:749-752.
29. Riedel M. Acute pulmonary embolism 2: treatment. Heart. 2001; 85:351-360.
30. Jamieson SW, et al. Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29-month period. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106:116-127.
31 Riedel M, et al. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. Chest 1982; 81:151-158.

9. Hipertensão pulmonar secundária a doenças infecciosas e parasitárias

Ricardo Fonseca Martins e Angela P. Bandeira

9.1. Hipertensão pulmonar secundária ao vírus da imunodeficiência humana (HIV)

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é uma entidade clínica recente, tendo os primeiros relatos de caso acontecido na década de 80. Com o surgimento de medicamentos antiretrovirais com eficácia cada vez maior, houve um conseqüente aumento da sobrevida e do período de tempo sem doenças oportunistas nestes pacientes. Condições patológicas não infecciosas secundárias ao HIV têm sido cada vez mais descritas, sendo uma destas a hipertensão pulmonar. Os mecanismos de desenvolvimento dessa condição ainda permanecem em estudo, postulando-se que uma ação indireta imuno-mediada do vírus seja um dos principais. Esse capítulo visa discutir os principais aspectos fisiopatológicos, características específicas do quadro clínico, diagnóstico e terapêutica dessa condição.

9.1.1. *Fatores genéticos*

Tem-se verificado que pacientes infectados pelo vírus HIV, aparentemente têm maior probabilidade de desenvolver arteriopatia pulmonar, quando apresentam determinados alelos relacionados a antígenos de histocompatibilidade de classe II, por exemplo, o HLADR6 e seus subtipos (1). Estas verificações sugerem que mecanismos imunológicos ligados às proteínas dos complexos de histocompatibilidade possam ser o elo de ligação entre a presença do vírus HIV e o desenvolvimento de hipertensão pulmonar.

9.1.2. *Histopatologia*

Da mesma forma que a hipertensão pulmonar primária, a hipertensão pulmonar secundária ao HIV caracteriza-se por três aspectos distintos: a arteriopatia plexogênica, a doença veno-oclusiva pulmonar e a arteropatia trombótica pulmonar (2). As lesões plexogênicas são as alterações histopatológicas mais freqüentemente encontradas (70 a 80% dos casos) sendo caracterizadas por hipertrofia da camada média com proliferação concêntrica da camada íntima. Nas fases mais tardias da doença, ocorre uma proliferação intimal mais importante, que pode evoluir para oclusão vascular e/ou aparecimento de lesões plexiformes. A doença veno-oclusiva pulmonar é uma condição de difícil reconhecimento, tendo sido relatada na literatura

em apenas três pacientes portadores de HIV (3,4). Caracteriza-se por lesões presumivelmente trombóticas em vênulas e pequenas veias, com recanalização, o que confere ao vaso um aspecto de múltiplos septos fibrosos, delimitando pequenos canalículos remanescentes de localização excêntrica. A arteriopatia trombótica pulmonar ocorre por trombose *in situ* e pode coexistir com quaisquer dos achados previamente descritos.

9.1.3. *Fisiopatologia*

9.1.3.1. Papel direto do vírus HIV

Humbert e colaboradores (5), através de imunocitoquímica e hibridização *in situ* buscaram detectar respectivamente a presença do antígeno p24 e do RNA mensageiro correspondente ao "gag" do HIV-1 em amostras pulmonares de pacientes portadores de hipertensão pulmonar secundária ao HIV. Mette e colaboradores (6) tentaram isolar material genético do HIV-1 em células endoteliais de vasos pulmonares afetados utilizando a técnica de hibridização *in situ* com DNA do vírus, através da reação de polimerase em cadeia. A microscopia eletrônica também foi utilizada na tentativa de identificação de partículas virais no endotélio vascular. Em nenhuma destas tentativas foi possível a detecção do vírus, ou parte dele, sugerindo seu papel indireto na gênese da hipertensão pulmonar.

9.1.3.2. Papel indireto do vírus HIV

Desde que não se conseguiu demonstrar a presença viral no endotélio pulmonar, teorias sobre a atuação indireta do vírus HIV tem sido propostas, sendo as mais importantes aquelas relacionadas ao mecanismo mediado imunologicamente e à da teoria alfa-adrenérgica.

9.1.3.2.1. Mecanismo mediado imunologicamente

É caracterizado pela liberação de citocinas por células inflamatórias secundárias a estímulos desencadeados pelo vírus HIV. Entre os imunomediadores envolvidos, estão a endotelina-1 (ET-1), interleucina-1 beta (IL-1β) (7), a interleucina-6 (IL6) (8) e o fator de necrose tumoral (TNF) (9). São fatores de crescimento potentes para células musculares lisas, fibroblastos e células endoteliais, produzidos por monócitos, macrófagos, células endoteliais e outros tipos celulares, sendo que estas células precisam ser ativadas para iniciar a síntese destes mediadores. Podem ser considerados como marcadores de inflamação e reação imune. Há descrição de infiltrados inflamatórios com linfócitos T e B e macrófagos em lesões

plexogênicas nos pacientes portadores de hipertensão pulmonar primária, os quais devem participar na produção dessas citocinas, que provavelmente estão envolvidas na progressão da arteriopatia.

Ehrenreich e colaboradores (10) demonstraram que a glicoproteína-120 (gp120) do HIV-1 estimula os macrófagos a secretarem grande quantidade de endotelina 1. Suas principais ações são a estimulação dos sistemas renina-angiotensina-aldosterona e nervoso autônomo simpático, causando um aumento do tônus vascular e da pressão arterial, sendo um vasoconstritor potente. Apresenta ainda propriedades mitogênicas, promovendo um aumento da expressão de RNA-m para os protooncogenes c-fos e c-myc, resultando em migração e proliferação de células musculares lisas (11).

Steward e colaboradores (12) demonstraram um aumento da concentração plasmática de ET-1 em pacientes portadores de hipertensão pulmonar primária. Adicionalmente, Giaid e colaboradores (13) descreveram um aumento da expressão de RNA-m de ET-1 e da imunorreatividade da ET-1 em células endoteliais de artérias pulmonares com alterações mais expressivas. Além disso, houve uma forte correlação entre a imunorreatividade da ET-1 e a resistência vascular pulmonar, também demonstrado por Cacoub e colaboradores (14). A dúvida persiste se o aumento das concentrações de ET-1 em veias pulmonares é conseqüente à secreção aumentada, redução do *clearance* pulmonar ou ambos os mecanismos (15).

A IL-1β tem a particular propriedade de estimular a atividade pró-coagulante das células endoteliais, o que pode contribuir para o desenvolvimento da arteriopatia trombótica observada em portadores de hipertensão pulmonar primária severa (16,17). Também leva a um aumento da expressão de moléculas de adesão pelas células endoteliais e à produção de citocinas com propriedades quimiotácticas pelas células endoteliais.

Além do efeito em potencial das IL-1β na vasculatura pulmonar, pelas razões já descritas, há um efeito indireto mediado pelo fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), cuja produção é estimulada pela IL-1β ("up regulation"). Por sua vez, o PDGF é capaz de promover a síntese de IL-1β pelo macrófago, sugerindo uma alça de retroalimentação entre elas. Humbert et al. (5) encontraram uma expressão aumentada de PDGF em biópsias pulmonares de pacientes com hipertensão pulmonar primária e em um paciente com hipertensão pulmonar secundária ao HIV.

9.1.3.2.2. Mecanismo alfa adrenérgico

A regulação do tônus vascular pulmonar, produzindo vasoconstricção ou vasodilatação arterial depende, entre outros fatores, de um balanço do estímulo adrenérgico. Os vasos pulmonares possuem adrenoreceptores alfa e beta (18). O estímulo dos adrenoreceptores alfa-1 leva a uma potencialização da vasoconstrição, através de aumento da síntese de DNA e da síntese proteica em células musculares lisas vasculares. Já o estímulo dos adrenoreceptores beta leva a uma inibição deste mesmo processo, sendo este normalmente predominante. Em pacientes HIV positivos há uma estimulação crônica dos adrenoreceptores alfa-1 por estímulos como a hipóxia crônica (doença pulmonar obstrutiva crônica, infecções oportunistas), aumento dos níveis circulantes de noradrenalina e o possível uso de cocaína.

Em especial a hipóxia crônica leva à ativação do fator indutível pela hipóxia-1 (HIF-1), presente inclusive em células musculares lisas da circulação pulmonar (19). Este tem a propriedade de estimular aumento dos adrenoreceptores alfa-1 ("up regulation") e de induzir a transcrição de vários genes com aumento do fator de crescimento endotelial vascular, ET-1 e PDGF (20).

Além dos efeitos já descritos anteriormente, estas citocinas estimulam o crescimento de neocapilares para melhorar a oxigenação local, induzem vasoconstrição em artérias pulmonares de resistência e têm efeito antiapoptose. Como resultado final, há uma excessiva proliferação de células musculares lisas e fibroblastos, hipertrofia vascular pulmonar e excessiva vasoconstrição das artérias pulmonares de calibre médio, alterações estas que podem facilitar o desenvolvimento de hipertensão pulmonar (21-23).

9.1.4. *Quadro clínico e laboratorial*

A hipertensão pulmonar secundária ao HIV pode ocorrer desde a infância até a senilidade, sendo que a idade média dos pacientes acometidos é ao redor de 33 anos. Essa condição acomete 1,5 homens para cada mulher afetada, refletindo a maior prevalência da infecção por HIV no sexo masculino, ao contrário da hipertensão pulmonar primária, onde o número de mulheres acometidas é maior. Em pacientes com hipertensão pulmonar associado à presença do vírus HIV, demonstrou-se que a contaminação foi motivada em 50% dos casos pelo uso de drogas, em 20% dos casos por meio de prática de relações homossexuais e ainda em 15% dos indivíduos por transfusão sanguínea no contexto da hemofilia (24,25).

Muitos dos sintomas apresentados pelos pacientes portadores de hipertensão pulmonar refletem a disfunção ventricular direita, sendo o principal, o cansaço progressivo. Porém este mesmo sintoma está presente em diversas outras manifestações clínicas da infecção por HIV (ex. : pneumonia intersticial), o que leva ao diagnóstico tardio da hipertensão pulmonar.

Em uma revisão de 131 casos, Mehta e colaboradores (25) encontraram como principais manifestações clínicas o cansaço progressivo (85%), edema de membros inferiores (30%), tosse não produtiva (19%), fadiga (13%), síncope ou pré-síncope (12%) e dor precordial (7%), sendo que esta última apresenta características semelhantes à angina e pode ser precipitada pelo esforço. Outras manifestações clínicas mais raras são a síndrome de Raynaud (26), a hemoptise e a rouquidão ("voz de cansaço") devido à compressão extrínseca do nervo laríngeo recorrente pela artéria pulmonar dilatada.

Ao exame físico encontramos as mesmas alterações descritas para a hipertensão pulmonar primária. O diagnóstico de hipertensão pulmonar secundária ao HIV somente pode ser firmado após todas as outras possibilidades etiológicas terem sido descartadas. Informações específicas sobre a doença, uso de cocaína e drogas intravenosas, assim como de anorexígenos, devem constar da história.

No radiograma de tórax, bem como na tomografia computadorizada de tórax, além dos achados clássicos de hipertensão pulmonar, devemos afastar pneumonia intersticial e outras afecções pulmonares por germes oportunistas.

Diversos fatores de risco têm sido estudados, sendo relacionados com o grau da pressão arterial pulmonar. Pellicelli e colaboradores (24) avaliaram a contagem de linfócitos CD4+, não encontrando nenhuma relação com os níveis pressóricos. Porém, verificou-se que os pacientes com doença manifesta apresentavam pressão sistólica de artéria pulmonar mais elevada, sugerindo que a carga viral alta pode ter um papel na patogênese da hipertensão pulmonar.

9.1.5. *Tratamento*

O tratamento desta forma de hipertensão pulmonar é semelhante ao da hipertensão pulmonar primária. A eficácia do tratamento antiretroviral sobre a evolução da hipertensão pulmonar é assunto em discussão. Opravil e colaboradores (27), estudando 19 pacientes portadores de hipertensão pulmonar associada ao HIV, sugeriram um efeito benéfico da

terapêutica antiretroviral sobre variáveis hemodinâmicas. Pugliese e colaboradores (28) estudaram retrospectivamente 1042 pacientes com HIV. Em 544 pacientes tratados com 2 inibidores de transcriptase reversa, 284 pacientes apresentaram envolvimento cardíaco (51,8%). Em 498 pacientes tratados com terapia antiretroviral de alta atividade (dois inibidores de transcriptase reversa e um inibidor de protease), 93 pacientes apresentaram tal acometimento (18,6%). Porém, os pacientes do segundo grupo apresentaram hipertensão pulmonar com maior frequência (2% *versus* 0,7% no primeiro grupo).

9.1.6. *Prognóstico*

A hipertensão pulmonar parece ter prognóstico mais reservado em pacientes portadores do vírus HIV. Em sua revisão, Mehta e colaboradores (25) encontraram uma taxa de mortalidade de 50% após 8 meses de seguimento, sendo 2/3 dos casos devido a complicações da hipertensão pulmonar. Mesa e colaboradores (29), ao realizar um estudo de coorte com 63 pacientes, encontraram uma taxa de sobrevida em 1 ano de 51%. Opravil e colaboradores (27) seguiram 19 pacientes por 1,3 anos. Neste período, houve 17 óbitos, sendo a hipertensão pulmonar responsável por 8 dos eventos.

9.2. Hipertensão pulmonar secundária a esquistossomose

A esquistossomose, doença endêmica no Brasil, principalmente nos estados da Bahia, Pernambuco, Minas Gerais, Alagoas e Sergipe, continua sendo um grave problema de saúde pública e um desafio ao controle epidemiológico. Em nosso país, a espécie de parasita encontrada é o *Schistosoma mansoni*, cujo habitat definitivo é o intestino. Porém, outros órgãos podem ser acometidos, conferindo à esquistossomose um caráter de patologia sistêmica.

A primeira descrição de acometimento pulmonar foi feita na Alexandria no ano de 1885, com o encontro de ovos de *Schistosoma mansoni* nos pulmões em necrópsias realizadas. Desde então, vários estudos vêm sendo realizados, demonstrando que o acometimento pulmonar na esquistossomose pode se manifestar clinicamente de formas variadas (30-33).

O acometimento pulmonar pode ser agudo ou crônico, podendo ou não cursar com hipertensão pulmonar e, secundariamente, com *cor pulmonale*. Analisaremos a seguir os principais aspectos do acometimento pulmonar crônico com hipertensão pulmonar na esquistossomose mansônica.

9.2.1. *Prevalência*

Em estudos de necropsia foi observado que cerca de 33% dos indivíduos parasitados pelo *Schistosoma mansoni* apresentam lesões pulmonares devido a presença de ovos (34). Em 1982, Guimarães (35) havia descrito a prevalência de hipertensão pulmonar em 13% de 141 pacientes. Em 1990, Rocha e colaboradores (31) encontraram, entre 115 pacientes esquistossomóticos, 9,6% de casos com sinais clínicos de hipertensão pulmonar.

Barbosa et al. (36), em 1996, publicaram uma série de 213 pacientes com schistossomíase, nos quais foi possível avaliar a pressão média da artéria pulmonar de forma não invasiva por meio do ecodopplercardiograma (tempo de aceleração), e encontraram 54 casos (25%) com elevação dessa variável. Esses pacientes nem sempre eram portadores de sinais clínicos de hipertensão pulmonar, sugerindo a existência de indivíduos assintomáticos com elevação daqueles níveis pressóricos.

O número de indivíduos com hipertensão pulmonar secundária a esquistossomose que evoluem para o quadro de *cor pulmonale* secundário varia de 1 a 5% conforme o estudo, demonstrando que a hipertensão pulmonar pode apresentar diferentes tipos de evolução nesses pacientes.

9.2.2. *Fisiopatologia*

Vários trabalhos na literatura têm demonstrado uma relação importante entre a forma hepatoesplênica da esquistossomose, a presença de fibrose de Symmers e hipertensão portal com o acometimento pulmonar crônico e hipertensão pulmonar secundários a esquistossomose (30-32, 36), no entanto existem relatos de casos em que a hipertensão pulmonar está presente a despeito da ausência desta forma de esquistossomose (37,38).

O acometimento pulmonar se inicia com a embolização de ovos de *Schistosoma mansoni* a partir do *habitat* natural (33). Estes atingem o leito vascular pulmonar funcionando como uma estimulação antigênica local, que leva a uma arteriolite necrotizante aguda específica. Os ovos podem permanecer no lúmen ou destruir as camadas íntima e média da parede arteriolar, atingindo o espaço extravascular (espaço intersticial ou parênquima pulmonar). Em quaisquer dos casos, há formação de granuloma local e fibrose secundária. Há também uma arterite obliterativa conseqüente a ovos que permanecem no lúmen arteriolar.

Ocorre também angiogênese local, o que pode evoluir para a lesão angiomatóide. Na evolução, pode haver a formação de microfístulas artério-venosas através de comunicações com veias pulmonares. Pacientes com lesões arteriolares obstrutivas disseminadas por ovos de *Schistosoma mansoni*, apresentam hiperplasia difusa da camada média e aumento da espessura da camada íntima e fibroelástica, levando a um marcado estreitamento do lúmen das arteríolas e das pequenas artérias pulmonares (33).

Os ovos geralmente atingem o pulmão através de anastomoses porto-sistêmicas pré-existentes. Estas anastomoses estão geralmente presentes em indivíduos com acometimento hepático (forma hepato-esplênica), onde há a presença de bloqueio intrahepático pré sinusoidal e hipertensão portal (30). A gravidade do acometimento pulmonar depende da carga de ovos embolizados, do tempo de evolução da doença com a presença ou não de superinfecções repetidas e da modulação da resposta imune do hospedeiro, que por sua vez varia de acordo com padrões imunoalérgicos individuais e com aspectos nutricionais (30,33).

Como fator contribuinte para o quadro de hipertensão pulmonar, está descrito a presença de um vasoespasmo secundário à própria hipertensão, fator este que também já foi descrito em outras etiologias (33). O quadro de *cor pulmonale* ocorre secundariamente ao aumento da resistência vascular pulmonar nos quadros de hipertensão pulmonar já instalada. Em um primeiro estágio, há hipertrofia concêntrica do ventrículo direito e, posteriormente, dilatação desta câmara. Nos estágios finais, há falência ventricular direita. Quanto maior for o aumento da resistência vascular pulmonar, mais provável e mais rápida será a progressão para o *cor pulmonale*.

9.2.3. *Quadro clínico*

O quadro clínico, bem como os exames subsidiários são semelhantes a qualquer outra forma de hipertensão pulmonar, acrescidos de exame protoparasitológico de fezes com método de Kato-Katz para a pesquisa de ovos de Schistosoma mansoni. Rocha e colaboradores (31), em sua casuística com 11 pacientes portadores de hipertensão pulmonar secundária a esquistossomose, encontraram alterações radiológicas em 63,6% destes (7 pacientes), sendo que as principais lesões parenquimatosas encontradas foram micronodulações, presentes em ambos hemitórax. Alguns pacientes podem evoluir com síndrome cianótica, manifestação clínica infrequente na esquistossomose, associada ou não ao quadro de hipertensão pulmonar. A cianose pode ser secundária à presença de microfístulas arteriovenosas pulmonares, à presença de comunicação porto-pulmonar; a distúrbios de ventilação/perfusão, e mais

raramente, nos casos de *cor pulmonale*, a um *shunt* reverso pelo forame oval (átrio direito para átrio esquerdo).

9.2.4. *Evolução*

A evolução clínica da hipertensão pulmonar secundária a esquistossomose é pouco conhecida. Nos casos em que há evolução para *cor pulmonale* e falência ventricular direita, a taxa de mortalidade é elevada a despeito do tratamento utilizado. Porém, alguns autores (39,40) demonstraram que, em casos menos avançados, o quadro clínico pode permanecer estável por um longo período de tempo, mas ainda com evolução imprevisível. Esta evolução depende provavelmende da modulação da resposta imune do hospedeiro, além da carga de ovos embolizados e do número de embolizações ocorridas.

9.2.5. *Tratamento*

A droga de escolha no tratamento da esquistossomose é o praziquantel, em duas doses de 40 mg/Kg, sendo a primeira no diagnóstico da doença e a segunda quarenta dias após. Este tratamento é efetivo para erradicação do parasita em 76% dos casos e para diminuição da intensidade da doença em 88% das situações (41).

Ao contrário do que ocorre nos granulomas hepáticos e na fibrose de Symmers, as lesões pulmonares instaladas não regridem após o tratamento específico. No entanto, o tratamento pode evitar embolização repetida dos ovos para o pulmão, evitando assim a progressão clínica da doença (32).

Em princípio, o tratamento da hipertensão pulmonar propriamente dita seguiria a mesma orientação descrita para outras etiologias, com ênfase para o fato de que o uso de vasodilatadores deve seguir-se a um teste prévio de que o componente vasoconstritivo se faz presente. Em nosso meio, Bandeira e colaboradores tem desenvolvido experiência preliminar com uso de sildenafil, sendo os resultados iniciais promissores (dados apresentados na Sessão Científica 2004 da American Heart Association, New Orleans, USA, novembro de 2004) (42).

Referências bibliográficas

1. Morse JH, et al. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. An outcome determined by particular HLA class II alleles. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153:1299-1301.
2. Pellicelli AM, et al. Pathogenesis of HIV-related pulmonary hypertension. Ann N Y Acad Sci 2001; 946:82-94.
3. Ruchelli ED, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: another vascular disorder associated with human immunodeficiency virus infection. Arch Pathol Lab Med 1994; 118:664-666.
4. Escamilla R, et al. Pulmonary veno-occlusive disease in a HIV-infected intrvenous drug abuser. Eur Respir J 1995; 8:1982-1984.
5. Humbert M, et al. Platelet derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIN seronegative patients. Eur Resp J 1998; 11:554-559.
6. Mette SA, et al. Primary pulmonary hypertension in association with human immunodeficiency virus infection: a possible viral etiology for some forms of hypertensive pulmonary arteriopathy. Am Rev Respir Dis 1992; 145:1196-1200.
7. Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. Blood 1991; 77:1627-1652.
8. Akira S, Kishimoto T. Il-6 and NF-IL-6 in acute phase response and viral infection. Immunol Rev 1992; 27:25-50.
9. Jaattela M. Biologic activities and mechanisms of action of tumor necrosis factor – [alpha]/cachectin. Lab Invest 1991; 64:724-742.
10. Ehrenreich H, et al. Potent stimulation of monocytic endothelin-1 production by HIV glycoprotein. J Immunol 1993; 150:4601-4609.
11. Komuro I, et al. Endothelin stimulates c fos and c myc expression and proliferation of vascular smooth muscle cells. FEBS Lett 1998; 238:249-252.
12. Steward DJ, et al. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? Ann Int Med 1991; 114:448-450.
13. Giaid A, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1993; 328:1732-1739.
14. Cacoub P, et al. Endothelin-1 in primary pulmonary hypertension and the Eisenmenger syndrome. Am J Cardiol 1993; 71:448-450.
15. Duspuis J, et al. Reduced pulmonary clearance of endothelin-1 in pulmonary hypertension. Am Heart J 1998; 135:614-620.
16. Bevilacqua MP, et al. Interleukin 1 induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells. J Exp Med 1984; 160:618-624.

17. Bevilacqua MP, et al. Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium: characterization and comparison with the actions os interleukin 1. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83:4533-4537.
18. Bevan RD. Influence of adrenergic innervation on vascular growth and mature characteristics. Am Rev Respir Dis 1989; 140:1478-1482.
19. Semenza GL. Trasncriptional regulation by hypoxia-inducible factor –1: molecular mechanisms of oxygen homeostasis. Trends Cardiovasc Med 1996; 6:151-157.
20. Guillemin K, Krasnow MA. The hypoxic response: huffing or HIFing. Cell 1997; 89:9-12.
21. Yu SM, et al. Mechanism of catecholamine-induced proliferation of vascular smooth muscle cells. Circulation 1996; 94:547-554.
22. Chen LQ, et al. Regulation of vascular smooth muscle growth by $[alpha]_1$ – adrenoreceptor subtypes in vitro and in situ. J Biol Chem 1995; 270: 30980-30988.
23. Deblois D, et al. Chronic $[alpha]_1$ – adrenoreceptor stimulation increases DNA synthesis in rat arterial wall: modulation of responsiveness after vascular injury. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16:1122-1129.
24. Pellicelli AM, et al. Primary pulmonary hypertension in HIV patients: a systematic review. Angiology 2001; 52:31-41.
25. Metha NJ, et al. HIV-related pulmonary hypertension. Analytic review of 131 cases. Chest 2000; 118:1133-1141.
26. Aarons EJ, Nye FJ. Primary pulmonary hypertension and HIV infection. AIDS 1991; 5:1276-1277.
27. Opravil M, et al. HIV associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV cohort study. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:990-995.
28. Pugliese A, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-positive patients with cardiac involvment. J Infection 2000; 40:282-284.
29. Mesa RA, et al. Human immunodeficiency virus infection and pulmonary hypertension: two new cases and a review of 86 reported cases. Mayo Clin Proc 1998; 73:37-45.
30. Barbosa MM, et al. Acometimento cardiopulmonar na esquistossomose. Arq Bras Cardiol 1995; 65:343-349.
31. Rocha RL, et al. Forma pulmonar crônica da esquistossomose mansoni. Avaliação clínico-radiológica. Rev Soc Bras Med Trop 1990; 23:83-99.
32. Schwartz E. Pulmonary Schistossomiasis. Clin Chest Med 2002; 23:433-443.
33. Sharma OP, et al. Pulmonary Schistossomiasis. Lung diseases in the tropics, 1991; pp. 319-337.
34. Shaw AFB, Ghareeb AA. Pathogenesis of the pulmonary schistossomiasis in Egypt with special reference to Ayerza's disease. J Path Bact 1938; 46:401.

35. Kitabatake A, et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed doppler technique. Circulation 1983; 68:302-309.
36. Barbosa MM, et al. Pulmonary hypertension in schistosomiasis mansoni. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1996; 90:663-665.
37. Cheever AW, et al. Schistossoma mansoni and S. haemotobium infections in Egypt. Am J Trop Med Hyg 1978; 27:55-75.
38. Schaberg T, et al. Pulmonary schistossmiasis resembling acute pulmonary tuberculosis. Eur Respir J 1991; 4:1023-1026.
39. Cavalcanti IL, Tompson G. História natural e diagnóstico diferencial da hipertensão arterial pulmonar esquistossomótica. J Bras Med 1964; 8:335-338.
40. Silva EA. Aspectos clínico-epidemiológicos e evolutivos da hipertensão pulmonar esquistossomótica. Thesis Brasília Medical School, Brasil, 1984.
41. Stephenson I, Wiselka M. Drug treatment of tropical parasitic infections – recent achievements and developments. Drugs 2000; 60:985-995.
42. Bandeira AP, et al. Clinical efficacy of oral sildenafil in severe pulmonary hypertension in patients with chronic pulmonary schistosomiasis. Circulation 2004; 110(suppl. III):III-296.

10. Complicações na Hipertensão Arterial Pulmonar e significado prognóstico. Disfunção ventricular direita, distúrbios ventilatórios, isquemia miocárdica, hiperviscosidade sangüínea, disfunção endotelial e trombose

Antonio Augusto Lopes

Apesar dos recentes avanços e perspectivas na terapêutica da hipertensão arterial pulmonar (HAP), o prognóstico em longo prazo ainda guarda alguma relação com a etiologia do processo e com a ocorrência de algumas complicações que podem surgir evolutivamente. Aqui, a definição de complicação e a caracterização das situações sobre as quais devemos atuar terapêutica ou preventivamente tornam-se difíceis, sobretudo porque eventos como a falência ventricular direita e a trombose arterial pulmonar se confundem com a própria doença. Mesmo assim, reconhecido o valor prognóstico de algumas dessas ocorrências (1), sua prevenção, diagnóstico e tratamento tornam-se imperativos.

10.1. Fatores hemodinâmicos – função ventricular direita e índice cardíaco

Embora grande parte das correlações entre alterações hemodinâmicas e prognóstico em HAP seja derivada de estudos envolvendo pacientes com hipertensão pulmonar primária (HPP), algum nível de inferência em relação às formas secundárias seria justificável, porém sempre com cautela e espírito crítico. Em pacientes com HPP, o significado prognóstico do desempenho ventricular direito (Figura 1), pode ser apreciado pela estreita relação entre sobrevida e variáveis hemodinâmicas a ele diretamente relacionadas, como a pressão média arterial pulmonar, a pressão média no átrio direito e o índice cardíaco.

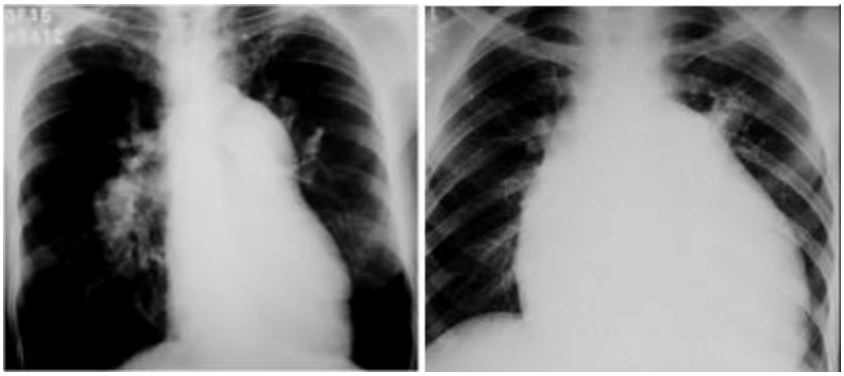


Figura 1 – Exemplos de radiograma de tórax em pacientes com HAP, refletindo diferentes situações clínicas e prognóstico diverso, em função do grau de adaptação/desadaptação ventricular direita, aqui evidenciado pelo tamanho da área cardíaca. A se julgar por este critério, o paciente representado à direita, tem prognóstico menos favorável.

Esta relação foi comprovada em seguimento de cinco anos, envolvendo 194 pacientes especialmente registrados para a caracterização clínica da HPP (2). A partir dos dados daquele estudo, foi possível estruturar um modelo de regressão capaz de predizer a probabilidade de sobrevida para casos individuais, com base em variáveis hemodinâmicas como segue:

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

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

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

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

Um perfil de gravidade para pacientes com HAP baseado em critérios hemodinâmicos, pode ser resumido como segue (Dr. Marc Humbert, Centro de Doenças Vasculares Pulmonares, Hospital Antoine Béclère, Clamart, França, informação pessoal). Situações de moderada gravidade são caracterizadas por resistência arterial pulmonar inferior a 20 UL/m^2,

índice cardíaco superior a 2,2 L/min/m^2, pressão média em átrio direito inferior a 10 mmHg e saturação venosa central de oxigênio superior a 63%. As formas malignas de HAP são caracterizadas por resistência vascular pulmonar, índice cardíaco e pressão média em átrio direito respectivamente acima de 20 UL/m^2, abaixo de 2,0 L/min/m^2 e acima de 20 mmHg.

O caráter prognóstico das variáveis hemodinâmicas, notadamente da disfunção e falência ventricular direita na HPP, tem implicações imediatas. Presumivelmente, o tratamento desta condição mediante intervenções terapêuticas bem sucedidas, poderia ter impacto significante na sobrevida. Ao lado do transplante pulmonar e cardio-pulmonar, quatro classes de drogas são hoje admitidas como passíveis de exercer efeito expressivo sobre a disfunção ventricular direita em pacientes com HAP. São elas, os bloqueadores de canais de cálcio (3), a prostaciclina e seus análogos (4-8), os bloqueadores de receptores de endotelina (9) e os inibidores da fosfodiesterase-5 (10). Ressalte-se entretanto, que a melhora na sobrevida observada por exemplo com a administração endovenosa de prostaciclina, considerada como padrão ouro no tratamento da HAP, pode ser acompanhada de alterações apenas discretas em variáveis hemodinâmicas (4,5). Este fato sugere que o impacto prognóstico dessas drogas pode envolver mecanismos além do seu efeito vasodilatador (ver adiante, disfunção endotelial e prognóstico).

10.2. Avaliação prognóstica através de procedimentos não invasivos

A utilização de informações obtidas através de avaliação não invasiva para fins prognósticos, encontra suporte mais restrito na literatura em termos de número de estudos publicados. A contribuição da ecoDopplercardiografia para a estimação de variáveis hemodinâmicas pulmonares é incontestável (11,12). No InCor, em São Paulo, temos tentado adquirir experiência com este tipo de exame, tanto na avaliação inicial dos pacientes, como evolutivamente para a observação de resposta à terapêutica instituída. Apenas recentemente, variáveis ecocardiográficas diretamente relacionadas à disfunção direita têm sido apresentadas como índices de prognóstico em HAP. Destaca-se a presença de derrame pericárdico, as dimensões do átrio direito e o grau de deslocamento do septo interventricular como preditivos de evolução para óbito ou transplante cardíaco (13).

Um aspecto importante da avaliação não invasiva, também com interesse prognóstico, é a utilização do teste de caminhada de seis minutos, sobretudo pela simplicidade de realização (14). Embora a distância percorrida guarde uma relação pouco expressiva com variáveis

hemodinâmicas, a correlação com variáveis ergoespirométricas é bastante significante. Além disso, observa-se que pacientes que percorrem <332 m apresentam sobrevida significantemente reduzida quando comparadas aos demais (15). Em nossa experiência no InCor, a aptidão para caminhar apenas distâncias inferiores a 325 m em 6 minutos (limite adotado por alguns protocolos de estudo com vasodilatadores) é verificada em pacientes instáveis, com doença limitante e freqüentes visitas à unidade de emergência em classe funcional IV (N.Y.H.A.). Assim, distâncias percorridas entre 320 e 330 metros, nos parecem constituir um limite para a detecção e seleção de pacientes com prognóstico extremamente reservado.

10.3. Distúrbios ventilatórios e hipoxemia

A hipóxia representa um mecanismo fisiopatológico importante no processo de vasoconstrição pulmonar e um dos modelos experimentais mais bem estudados de HAP (16-19). Além de constituir um mecanismo potencialmente iniciador, a hipóxia pode figurar como complicador de todas as demais formas da doença. A obstrução de vias aéreas, caracterizada pela redução no volume expiratório forçado em provas funcionais de pulmão, constitui um elemento agravante em portadores de HAP. O distúrbio ventilatório resultante acarreta vasoconstrição e elevação adicional da resistência arteriolar pulmonar, que já se encontra em níveis altos nesses pacientes.

Aqui cabe um diferencial importante. A obstrução de vias aéreas decorrente de doenças pulmonares crônicas que levam à hipoxemia é um fator etiológico conhecido para a HAP secundária (20). O prognóstico nesta situação é preocupante, com taxas de sobrevida de apenas 50% em cinco anos de acordo com diversos estudos. A sobrevida é particularmente comprometida quando a pressão média arterial pulmonar situa-se em níveis superiores a 30 mmHg (21). Por outro lado, está claramente demonstrado que a suplementação crônica de oxigênio resulta em melhora das alterações hemodinâmicas e aumento de sobrevida (22,23). Em contrapartida, a hipoxemia não é em geral, uma manifestação proeminente em pacientes com HAP primária, a não ser em fases avançadas de disfunção direita, em presença de *shunt* intra-cardiaco em nível atrial. Conseqüentemente, esses pacientes pouco se beneficiariam com manobras broncodilatadoras e a suplementação de oxigênio seria questionável.

Vale a pena ressaltar entretanto, que na prática clínica existe concomitância dos componentes vasoconstritivo e hipoventilatório em alguns casos, dificultando inclusive a identificação do distúrbio inicial. No InCor, temos acompanhado situações clínicas que não se classificam como uma típica doença pulmonar obstrutiva crônica e que apresentam alterações hemodinâmicas desproporcionais (expressivas) em relação ao distúrbio ventilatório. O diagnóstico de HAP primária tampouco se configura, uma vez que o distúrbio ventilatório está presente. Além disso, a evolução clínica é consideravelmente melhor se comparada a HAP primária. Em situações de broncoespasmo, como por exemplo, na fase aguda de eventos infecciosos de vias aéreas altas, esses pacientes experimentam exacerbação do distúrbio ventilatório associada a alterações hemodinâmicas graves com aparecimento de insuficiência cardíaca direita. Não havendo decisão na literatura sobre o real diagnóstico etiológico, sob o ponto de vista terapêutico seria justificável considerar como uma síndrome de sobreposição, onde a manutenção da previabilidade das vias aéreas torna-se crucial para a estabilização hemodinâmica. Tratados adequadamente, esses pacientes permanecem por longos períodos apenas com sintomas de classe II, diferindo neste aspecto da evolução esperada na HPP.

A concomitância de um componente de hipoventilação crônica, também está presente em cerca de 10% dos pacientes com síndrome de Eisenmenger (HAP e hipoxemia crônica associadas a cardiopatias congênitas). Considerando a longa expectativa de sobrevida desses pacientes comparativamente a HAP primária (24), verifica-se que os episódios de piora clínica estão freqüentemente associados à exacerbação do broncoespasmo, mais do que a evolução da arteriopatia em si.

Embora se tenha acumulado experiência considerável com o uso domiciliar crônico de oxigênio em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (25), com melhora das alterações hemodinâmicas pulmonares, redução do hematócrito, aumento da tolerância ao exercício e mesmo da sobrevida, a quantidade de informação sobre esta modalidade de tratamento em outras formas de HAP ainda é bastante restrita. Dados recentes sugerem que pacientes portadores de HAP sem hipoxemia poderiam experimentar melhora de suas condições hemodinâmicas com administração de oxigênio (26). Entretanto, os testes foram realizados sob o uso de 100% de oxigênio inspirado, o que seria pouco prático sob o ponto de vista de administração em longo prazo. No InCor, em São Paulo, temos desenvolvido experiência recente com uso domiciliar crônico de oxigênio em pacientes hipoxêmicos portadores de HAP associada a cardiopatias congênitas. Embora devido à presença de *shunts* intracardíacos não se possa esperar que tais pacientes tenham a PO_2 elevada acima de 60 mmHg (saturação de oxigênio acima de 90%) como preconizam protocolos para doenças

pulmonares obstrutivas (27), nossa impressão preliminar traz entusiasmo. A administração crônica de oxigênio através de cateter nasal, com fluxo de 2 a 3 L/min durante 8 a 10 horas diárias melhora a qualidade de vida nestes pacientes, além de auxiliar na manutenção de níveis de hematócrito mais baixos, reduzindo a necessidade de hemodiluições seriadas.

10.4. Isquemia miocárdica

Informações da literatura indicam que 40 a 50% de pacientes portadores de HAP primária apresentam dor precordial. O sintoma ocorre como primeira manifestação clínica da doença em 7% dos casos (28). Em nossa experiência, esta manifestação ocorre em cerca de 67% dos pacientes em algum momento do seu seguimento. Diversos mecanismos fisiopatológicos têm sido aventados para explicar a ocorrência de precordialgia nesses pacientes, entre eles a distensão de grandes vasos pulmonares devido ao aumento de pressão. Recentemente, tem sido postulado que o sintoma “dor precordial” está relacionado à real presença de isquemia miocárdica em pacientes com HAP, podendo neste contexto prenunciar arritmias ventriculares graves e morte súbita. Aqui cabe ressaltar que em alguns pacientes, a isquemia miocárdica pode resultar não só do desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio decorrente da hipertrofia ventricular direita, mas particularmente estar relacionada à real diminuição de oferta em termos absolutos. A redução do fluxo em nível do tronco da artéria coronária esquerda ocorre de fato em virtude de compressão extrínseca causada pela dilatação arterial pulmonar (29-31) (Figura 2). Estudo recente realizado no InCor a esse respeito, ressalta a importância de detalhes técnicos para o diagnóstico da compressão extrínseca durante a realização do exame cinecoronariográfico (32). Aqui, o aspecto da dilatação da artéria pulmonar como causa da dor precordial adquire portanto, esta particular conotação.

Dados de nossa experiência, ainda não publicados, sugerem que o diâmetro da artéria pulmonar é 50% superior em pacientes com HAP que apresentam dor precordial comparativamente àqueles que não manifestam o sintoma. Kajita e colaboradores identificaram relação média de 2,0 entre os diâmetros da artéria pulmonar e da aorta (valor normal $\leq$1,0) em pacientes com compressão coronária extrínseca angiograficamente demonstrada (32).

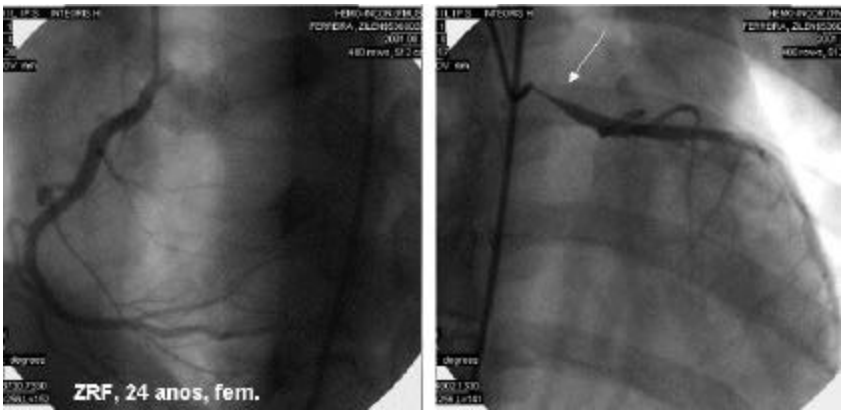


Figura 2 – Exame cineangiocoronariográfico em paciente do sexo feminino, 24 anos, portadora de HAP, com manifestação de dor precordial. Observa-se trajeto normal da artéria coronária direita (à esquerda) e grave compressão extrínseca da coronária esquerda (à direita, indicada pela seta). A paciente apresentava pressão média arterial pulmonar de 64 mmHg e diâmetros da artéria pulmonar e da aorta de 50 e 30 mm respectivamente. Após o exame, a paciente foi imediatamente submetida à revascularização cirúrgica do miocárdio, com sucesso.

Exames não invasivos podem ser de grande utilidade na detecção da isquemia ventricular esquerda em pacientes com HAP. Entre eles, destaca-se o ECG realizado em presença da precordialgia, comparativamente ao traçado obtido fora desse período (Figura 3). Temos adquirido, com a colaboração do Serviço de Radioisótopos do InCor, experiência crescente na padronização do exame de cintilografia miocárdica para detecção de isquemia em pacientes com HAP. O exame é realizado nas condições de repouso e após administração de vasodilatadores (adenosina), sendo a aquisição feita com ângulo de 90° em relação ao plano sagital, para facilitar a visibilização do ventrículo esquerdo, que se encontra deslocado posteriormente nestes pacientes.

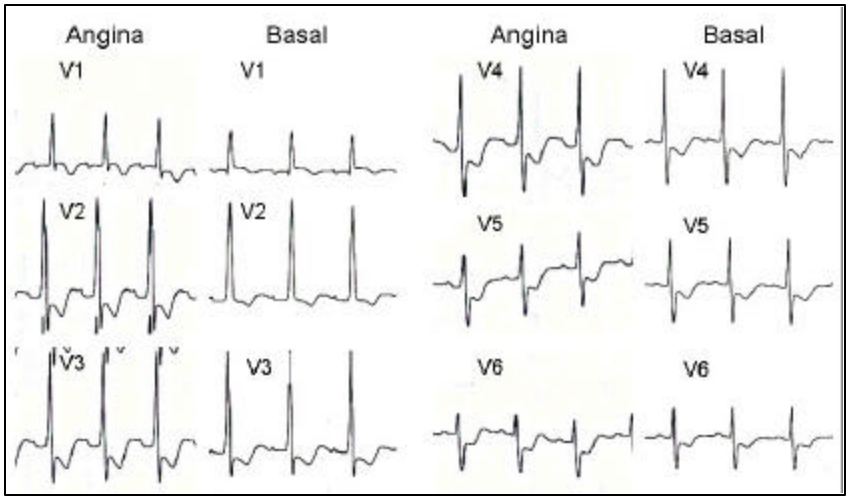


Figura 3 – Eletrocardiograma (somente derivações precordiais) da mesma paciente representada na Figura 2, na presença e ausência de angina. Observa-se acentuação das alterações do segmento S-T e da onda T, sobretudo de V1 a V4, durante a manifestação dolorosa.

Observadas estas condições técnicas, temos identificado algumas situações curiosas. Em primeiro lugar, o evento isquêmico miocárdico pode ser registrado em pacientes com HAP, mesmo na ausência de compressão arterial coronária angiograficamente demonstrável (Figura 4). Em segundo lugar, o estudo cintilográfico pode resultar negativo, mesmo na presença de compressão coronária grave, uma vez que nestes casos, a obstrução se comporta semelhantemente a uma lesão aterosclerótica de tronco de coronária esquerda. Neste sentido, os exames radioisotópico e angiográfico devem ser entendidos no presente momento como obrigatórios e complementares em todos os pacientes com HAP que manifestem dor precordial. A determinação da sensibilidade e especificidade dos diversos procedimentos na detecção de isquemia miocárdica dependerá do melhor entendimento acerca do processo isquêmico, que aparentemente não se restringe à compressão coronariana e quase certamente comporta um conceito fisiopatológico mais amplo, envolvendo o ventrículo direito.

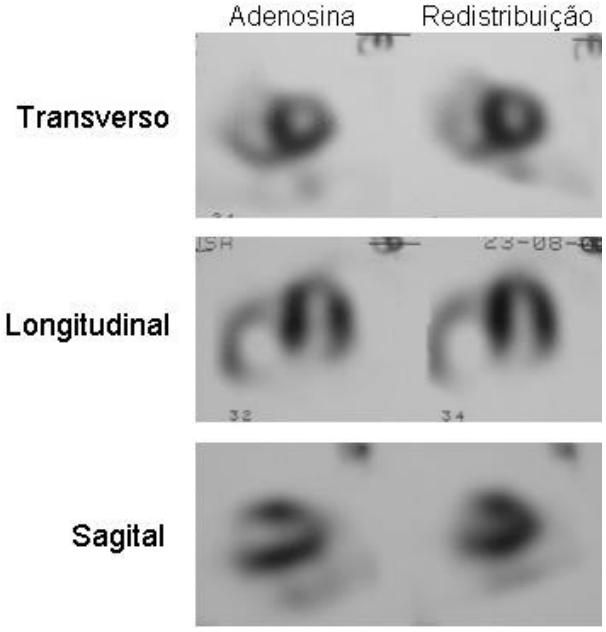


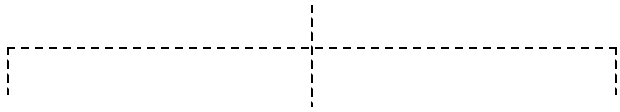
Figura 4 – Cintilografia de perfusão miocárdica, em paciente de 42 anos, sexo feminino, portadora de HAP associada a esquistossomose, com dor precordial atípica. Observa-se nítida hipocaptação correspondente à região antero-apical do ventrículo esquerdo, evidenciada pela administração de adenosina, com melhora na fase de redistribuição, caracterizando defeito perfusional persistente, com componente transitório. Esta paciente não apresentou obstruções significantes em artérias coronárias, que pudessem ser identificáveis à cinecoronariografia.

Esforços têm sido relatados com relação ao tratamento de pacientes com HAP que apresentam compressão coronária exteriorizada por angina. Além da redução cirúrgica da artéria pulmonar, procedimento que pode se revestir de alto risco devido à utilização de circulação extracorpórea nesses pacientes, outras intervenções tem sido relatadas como por exemplo a tromboendarterectomia em pacientes com doença vascular pulmonar tromboembólica (31) e a revascularização miocárdica propriamente dita (33). Em situação menos invasiva, a colocação de *stents* em artéria coronária esquerda pode ser uma alternativa útil para o alívio dos sintomas nesses pacientes (34). No InCor, em São Paulo, ainda que dentro de experiência preliminar, temos optado pela revascularização miocárdica minimamente invasiva, através de anastomose entre as artérias mamária e descendente anterior, sem a utilização de circulação extracorpórea. O procedimento tem sido realizado com sucesso em nossa casuística mais recente.

10.5. Disfunção endotelial, trombose e prognóstico na HAP

Em que pese a clara demonstração do papel prognóstico da disfunção ventricular direita na HAP (sobretudo na HPP), não está claro se a deterioração ventricular é uma decorrência de fatores intrinsecamente relacionados ao miocárdio (isquêmicos por exemplo), ou de elevação progressiva da resistência arterial pulmonar ao longo do tempo, ou ainda de ambos. Neste segundo cenário (elevação progressiva da resistência pulmonar), três componentes estão presentes: a perda da capacidade de vasodilatação, a remodelagem da parede vascular e a ocorrência de fenômenos trombóticos. Os três eventos estão direta ou indiretamente relacionados a alterações na homeostase das células endoteliais, um conceito com implicações não somente fisiopatológicas, mas também terapêuticas. Num primeiro momento, podemos levantar a hipótese geral de que a disfunção endotelial, através de suas diversas manifestações, seja um dos fatores responsáveis pela deterioração hemodinâmica, cuja implicação prognóstica tem sido demonstrada. A seguir, procuraremos reunir as evidências até aqui apresentadas, de que de fato, a disfunção endotelial pulmonar está presente na HAP. Por último, procuraremos discutir quais aspectos da disfunção endotelial têm sido demonstrados como tendo implicações mais contundentes com relação à fisiopatologia, tratamento e prognóstico. A hipótese geral para a qual devemos reunir evidências, pode ser esquematizada como segue:

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL PULMONAR



Perda da capacidade de vasodilatação	**Remodelagem vascular progressiva**	**Coagulação intravascular e trombose**

O comportamento alterado do endotélio na HAP se caracteriza pela perda da capacidade de sintetizar vasodilatadores, inibidores da agregação plaquetária e anti-mitogênicos, como a prostaciclina e o óxido nítrico, associada ao aumento na expressão e secreção (endotelial e plaquetária) de potentes vasoconstritores e indutores de crescimento celular como o tromboxane A_2 e a endotelina-1 (35-38). Embora seja ainda uma questão aberta se estas alterações são primárias ou secundárias nas diversas formas de HAP, observações

muito recentes de polimorfismos no gene que codifica a óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS) sugerem que alguns aspectos da disfunção endotelial podem ser geneticamente condicionados, pelo menos em situações específicas (39).

Longe de apresentar implicações estritamente fisiopatológicas, a disfunção endotelial constitui um importante referencial terapêutico e prognóstico na HAP. Sob o ponto de vista terapêutico, três grupos de drogas atualmente disponíveis para o tratamento de pacientes com HPP, guardam relação estreita com aspectos particulares da disfunção endotelial: os análogos da prostaciclina, precursores do óxido nítrico e inibidores de receptores da endotelina (4-9). Em pacientes com HPP, a melhora clínica e hemodinâmica durante o tratamento com prostaciclina endovenosa está relacionada à melhora na homeostase de células endoteliais e plaquetas, confirmada pela normalização dos níveis plasmáticos de marcadores específicos (40). Sob o ponto de vista prognóstico, estudos realizados em nosso laboratório sugerem que os níveis circulantes do fator von Willebrand, um marcador de ativação/disfunção de células endoteliais, guardam relação inversa com a expectativa de sobrevida nas formas primária e secundária da doença (41,42) (Figura 5). Portanto, a melhora na probabilidade de sobrevida de pacientes com HPP submetidos ao uso endovenoso crônico de prostaciclina (4), pode estar relacionada em parte, à normalização dos índices de disfunção endotelial e plaquetária (40).

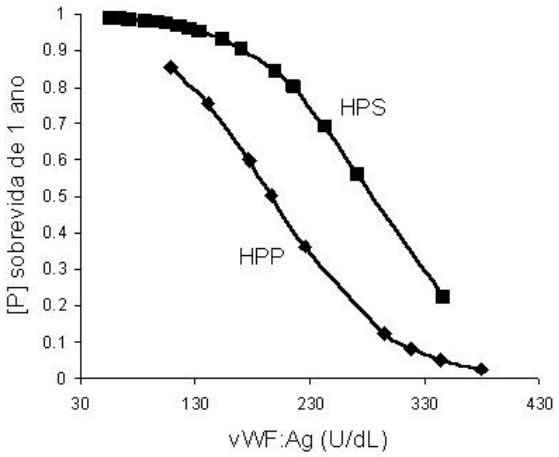


Figura 5 – Curvas de probabilidade de sobrevida de 1 ano em pacientes com hipertensão pulmonar primária (HPP) e secundária (HPS, sendo a maioria portatora de cardiopatias congênitas), em função da magnitude da perturbação endotelial, aqui avaliada pelos níveis circulantes do fator von Willebrand (antígeno, vWF:Ag). Para qualquer nível desse marcador, o prognóstico em indivíduos com HPP é sempre menos favorável. (Adaptação, referência 41).

A seguir, procuraremos discutir os aspectos da disfunção endotelial que implicam na perda das propriedades antiadesivas, anticoagulantes e antitrombóticas, propiciando condições para a interação com elementos circulantes e desencadeamento de mecanismos de coagulação. Em 1984, Fuster e colaboradores (43) e posteriormente Rich e colaboradores (44) demonstraram que pacientes com HPP sob anticoagulação oral crônica apresentam sobrevida significantemente melhor quando comparados àqueles não tratados com anticoagulantes. Estas observações clínicas sugerem que os mecanismos de coagulação e trombose estão presentes na fisiopatologia da HAP e podem compor juntamente com outros fatores, o elenco de determinantes de prognóstico. Há evidências que suportam o conceito de que vários distúrbios estão presentes ao mesmo tempo, como a perda de anticoagulantes naturais, a fibrinólise deficiente, a hiperatividade plaquetária, além do aumento na expressão de moléculas de adesão para leucócitos (45-47).

Diversas observações em pacientes com HAP primária e secundaria, incluindo dados de nossa instituição, apontam para a redução na expressão endotelial da trombomodulina, um proteoglicano relacionado à inativação da trombina e à ativação da via da proteína C (48-50). Estas observações tornam-se mais relevantes se considerarmos portadores de HAP associada a hipoxemia crônica, dadas as evidências experimentais de que na ausência da

trombomodulina, a hipóxia induz extensa deposição pulmonar de fibrina (51). Este evento pode ser ainda potencializado pela indução do fator tissular na ausência de oxigênio (52). Em nossa experiência com pacientes portadores de HAP secundária, associada à hipoxemia crônica e eritrocitose, a disfunção endotelial se caracteriza por elevados níveis plasmáticos do fator von Willebrand e do ativador tecidual do plasminogênio (t-PA), redução nos níveis de trombomodulina e aumento nos níveis circulantes do dímero-D, sugestivo de ocorrência de coagulação intravascular crônica (50). Estes achados estão associados à alta prevalência de trombose arterial pulmonar, atingindo 30 a 40% dos pacientes sobretudo acima dos 30 anos de idade. Ressalte-se que o aumento nos níveis plasmáticos do antígeno t-PA em nossos pacientes, também observado por Boyer-Neumann (53) em portadores de HPP, não necessariamente reflete uma fibrinólise protetora mas antes, traduz um estado de intensa hiperatividade endotelial. Melhora nos níveis deste marcador, foi de fato relatada por aqueles autores em pacientes sob uso crônico de prostaciclina endovenosa.

A ocorrência de ativação plaquetária endógena crônica em pacientes com HAP é um tema por um lado com óbvias implicações terapêuticas, mas por outro, controverso. Em que pesem observações em casos isolados (Figura 6) de hiperagregabilidade plaquetária em HPP, a única situação descrita até o presente e implicada na gênese da HAP, é a deficiência de armazenamento de grânulos densos. Nesta rara entidade de caráter familial, as plaquetas são incapazes de armazenar o conteúdo dos seus grânulos densos, notadamente a serotonina. Níveis circulantes elevados dessa substância são responsáveis pelo aumento da resistência arterial pulmonar (54). Em todas as outras formas de HAP, as plaquetas parecem estar secundariamente envolvidas no processo.

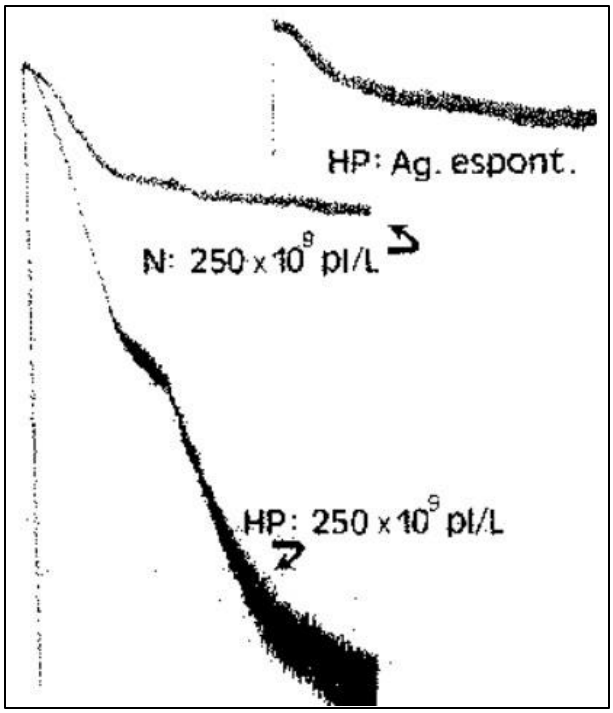


Figura 6 – Curva de agregabilidade plaquetária em paciente de 11 anos, sexo feminino, portadora de hipertensão pulmonar primária (HP) comparativamente a indivíduo normal (N), após correção para que ambos tivessem o mesmo número de plaquetas no teste. Observa-se acentuada hiperagragabilidade na paciente, após indução (in vitro) com epinefrina e ainda agregação espontânea (Ag. espont.) na ausência de qualquer estímulo farmacológico.

Observações anteriores em nosso laboratório mostram que pacientes com HAP apresentam microagregados plaquetários na circulação, que podem ser identificados examinando-se alíquotas de sangue periférico com uso de microscopia eletrônica de varredura (55). Além disso, pacientes com HAP secundária a cardiopatias congênitas em presença de hipoxemia crônica e eritrocitose, apresentam redução na meia vida plaquetária, sugerindo *turnover* aumentado, com melhora após hemodiluição terapêutica (56). Estudos recentes em portadores de HPP, mostram elevação nos níveis circulantes de serotonina, sem evidências entretanto, de um expressivo estado de ativação plaquetária endógena (57,58). Por outro lado, dados atuais de nosso serviço, envolvendo pacientes com HAP primária e secundária, sugerem que a ativação plaquetária crônica está presente, a se julgar pelo aumento da concentração

plasmática de β-tromboglobulina liberada e pelo alto nível de fosforilação de diversas proteínas da plaqueta (59).

Longe de apresentar interesse meramente acadêmico, estas observações tem implicações em decisões terapêuticas, como submeter pacientes com HAP à anticoagulação crônica com base em fatores como a idade, a fase de evolução da doença e o nível de hipoxemia, entre outros. Embora não haja estudos controlados sobre o uso de anticoagulantes nesses pacientes, há um consenso de que indivíduos portadores de HPP se beneficiam deste tipo de tratamento, com aumento na expectativa de sobrevida (43,44). Além da trombose arterial pulmonar *in situ* como mecanismo de progressão da doença, esses pacientes são predispostos à estase venosa, com risco aumentado de tromboembolismo pulmonar, uma intercorrência que tem sido responsabilizada pelos relatos de morte súbita. Recomenda-se que os pacientes com HPP em uso de anticoagulantes orais (warfarin ou coumadin) sejam mantidos sob estreita vigilância clínico-laboratorial, de forma a estabilizar o INR (International Normalized Ratio) entre 2,0 e 3,0, em geral ao redor de 2,5. Rígida vigilância deve por outro lado, ser observada em relação a tendência ou história de sangramento, uma vez que em algumas situações, a rotura de um vaso pulmonar alterado e sob regime de alta pressão, pode resultar em intercorrência hemorrágica de grande proporção (60). Em pacientes com risco evidente de sangramento, o uso crônico de heparina fracionada (enoxaparina, 1 mg/kg por via subcutânea a cada 12h) pode constituir uma alternativa mais segura, embora não existam estudos controlados sobre a eficácia deste tipo de tratamento em longo prazo na população de pacientes em questão.

A questão da anticoagulação crônica torna-se mais contundente em formas secundárias de HAP, onde não existem informações conclusivas a respeito da relação entre risco e benefício. Em revisão publicada sobre aspectos diagnósticos e terapêuticos da síndrome de Eisenmenger em adultos (61), os autores enfaticamente desaconselham o uso de anticoagulantes e inibidores da agregação plaquetária nesses pacientes, em vista do conhecido risco de sangramento que eles apresentam. Até o ano de 2000, esta era de fato nossa atitude. Entretanto, observações mais recentes em nossos pacientes (50), sugerem uma prevalência de 30 a 40% de trombose arterial pulmonar documentada por tomografia helicoidal, freqüentemente complicada por infarto de pulmão. As lesões são em geral extensas, comprometendo desde as artérias pulmonares direita e/ou esquerda, até ramos segmentares e subsegmentares (Figura 7).

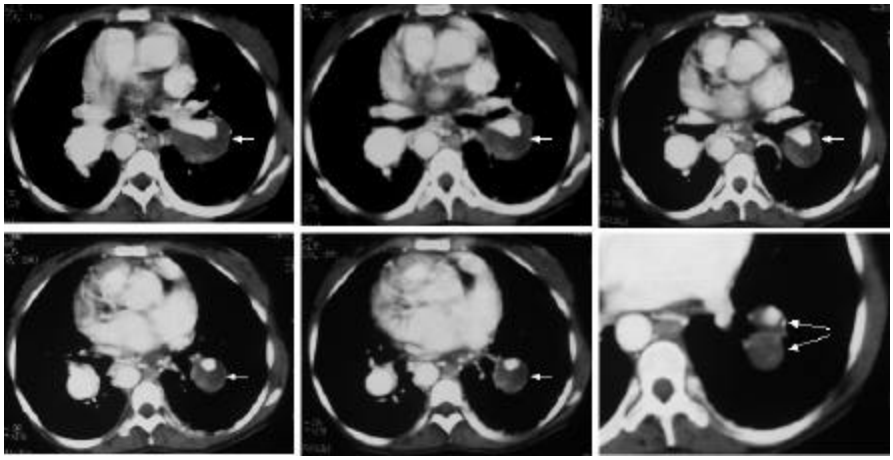


Figura 7 – Exemplo de trombose arterial pulmonar extensa, em paciente de 32 anos, sexo feminino, portadora de *situs inversus* e defeito do septo atrioventricular, em presença de hipertensão pulmonar grave. As lesões (setas) se desenvolvem desde a artéria pulmonar esquerda, até artérias segmentares (nível que não está presente nos cortes apresentados). Após episódio de infarto pulmonar à esquerda, a paciente foi colocada em regime de anticoagulação crônica, com manutenção do INR ao redor de 2,5. Posteriormente, em função da ocorrência de alguns episódios de dor em hemitórax esquerdo, a medicação foi substituida por heparina de baixo peso molecular (enoxaparina). A tromboendarterectomia embora sendo teoricamente considerável, está sendo discutida com ressalvas neste caso, em função da alta probabilidade de lesões mais distais e em razão da relativa estabilidade clínica que se conseguiu com a terapêutica instituida.

Especulamos que a prevalência de lesões trombóticas possa ser ainda maior, se considerarmos vasos menores, fora do limite de detecção por este método. Analisando diversas variáveis clínicas com possível impacto sobre a ocorrência de trombose arterial pulmonar nestes pacientes, identificamos a idade e níveis plasmáticos do fator von Willebrand e do t-PA como proximamente relacionadas. Com importantes implicações quanto ao momento mais oportuno para se estabelecer a terapêutica anticoagulante, o gráfico abaixo relaciona a idade do paciente à probabilidade de ocorrência de lesões trombóticas detectáveis pela tomografia helicoidal (Figura 8).

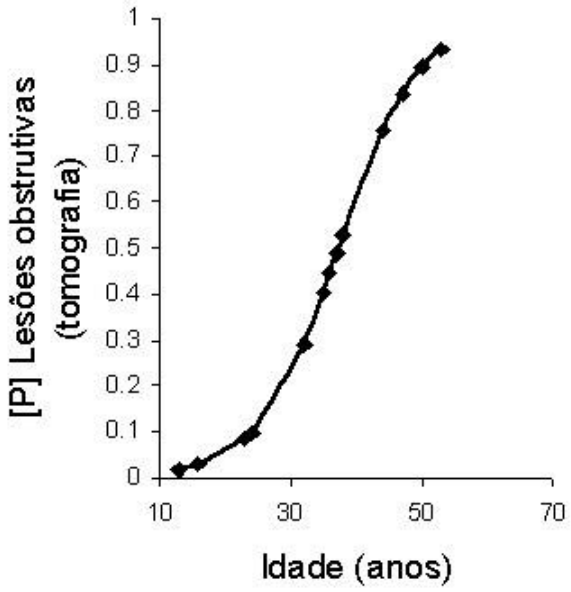


Figura 8 – Probabilidade de ocorrência de lesões obstrutivas, detectáveis de artérias pulmonares direita/esquerda até artérias segmentares, através de tomografia helicoidal, em função da idade, em pacientes portadores de hipertensão pulmonar (decorrente de cardipatias congênitas) associada a hipoxemia crônica e hematócrito elevado. Considerando-se 25% de probabilidade como ponto de corte para se rotular um dado paciente como de alto risco para trombose pulmonar, visando-se estabelecer um regime de anticoagulação crônica, a idade crítica seria de 30 anos, com sensibilidade de 100% e especificidade de 50%. Aos 35 anos, a especificidade aumenta para 70%, porém a sensibilidade é reduzida para apenas 86%. Aos 48 anos, o risco relativo de ocorrência de trombose arterial pulmonar nesses pacientes é de 5,7.

Com base nestas observações preliminares, sugerimos que todo paciente acima de 30 anos de idade, com HAP secundária a cardiopatias congênitas, hipoxemia crônica e eritrocitose, deve ser submetido a anticoagulação crônica, a menos que haja informações clínicas relevantes, sobre risco hemorrágico. Não temos detectado trombose em grandes vasos pulmonares em crianças e adolescentes portadores de HAP secundária. Assim, a decisão sobre o estabelecimento da terapêutica anticoagulante nessa faixa etária, ficaria na dependência da análise de cada caso individualmente. Além disso, em que pese o envolvimento das plaquetas na fisiopatologia da HAP conforme discutido anteriormente, não há evidências baseadas em estudos controlados de que drogas anti-agregantes plaquetárias utilizadas isoladamente, possam ter impacto significante sobre a evolução desses pacientes. O uso combinado entretanto, poderia ser justificável sob o ponto de vista teórico. Assim sendo, nossa atitude nos

últimos anos com relação a anticoagulação nesses pacientes, tem sofrido modificações, com tendência a uma postura mais agressiva em termos terapêuticos. Obviamente, esta atitude implica em assumirmos maior risco de complicações hemorrágicas, o que obriga a realização de controles mais rigorosos e mais freqüentes.

10.6. Hiperviscosidade sangüínea

Alterações em diversos componentes sangüíneos podem resultar em aumento de viscosidade. Em HAP avançada, o aumento na viscosidade sangüínea torna-se crítico, dado seu impacto direto sobre a resistência (arteriolar) ao fluxo de acordo com o modelo proposto por Poiseuille:

$$R = \frac{8\mu l}{\pi r^4}$$

onde R, μ, l e r representam respectivamente a resistência do sistema, a viscosidade do fluído (sangue), o comprimento do vaso e o raio do mesmo.

A condição mais freqüentemente associada a hiperviscosidade sangüínea na HAP é a eritrocitose, em geral decorrente da hipoxemia crônica nas formas secundárias da doença. Estudos experimentais clássicos demonstram que valores de hematócrito acima de 50% estão associados a aumento exponencial da viscosidade sanguínea. A partir desses níveis, aumentos ulteriores passam a ser considerados não compensatórios em termos de transporte de oxigênio, uma vez que acarretam em verdade redução progressiva deste último (62).

Diante dessas verificações, pacientes com HAP associada a hipoxemia crônica e hematócrito elevado, deveriam ser submetidos a sessões repetidas de hemodiluição terapêutica, no sentido de manter o hematócrito o mais próximo possível dos níveis fisiológicos. Em nosso serviço, temos verificado em pacientes com essas características, que a hemodiluição bem programada conduz não somente à diminuição da massa eritrocitária, como de fato esperado, mas também a uma redução discreta mas significante da volemia global, efeito este potencialmente benéfico sob o ponto de vista da sobrecarga total a que o ventrículo direito está submetido (63).

Sabe-se por outro lado, que a repetição intempestiva de procedimentos de hemodiluição acarreta paradoxalmente piora dos sintomas de hiperviscosidade sangüínea. O fato se deve à espoliação crônica de ferro, que resulta em microcitose e diminuição da deformabilidade eritrocitária (64,65). Nossa orientação atual em relação ao controle do hematócrito em pacientes com HAP secundária, coincide com recomendações da literatura (61). O procedimento de hemodiluição é indicado para pacientes com níveis de hematócrito acima de 60%, que apresentam sintomas atribuíveis a hiperviscosidade sangüínea: cefaléia, vertigens, distúrbios visuais, altralgia, fadiga, piora da limitação funcional e uma sensação de pletora ou peso na parte superior do tórax e região cervical. A retirada de sangue é feita com infusão simultânea de igual volume de fluído com propriedades coloidosmóticas apropriadas para garantir a manutenção do conteúdo intravascular (exemplo, dextran 40.000). O volume de troca é calculado individualmente, correspondendo à cerca de 10% da volemia do paciente, sendo esta determinada sempre que possível por métodos diretos (radioisotópicos) (63). O procedimento é realizado lentamente, durante cerca de 1 hora, com monitorização de pressão arterial, ritmo cardíaco, saturação de oxigênio e observação de sinais e sintomas neurológicos. Nos intervalos entre as sessões de hemodiluição, realiza-se a monitorização dos níveis de ferro sérico e depósitos, com reposição cuidadosa sempre que necessário. Observados esses cuidados, temos constatado que o procedimento de hemodiluição é isento de riscos para o paciente e benéfico, não só no que diz respeito às suas condições hemodinâmicas (63), mas também no que concerne à função plaquetária (56), sendo este último benefício de impacto potencial sobre o risco trombótico que esses pacientes apresentam.

Finalizando o presente tópico sobre as principais complicações que podem ocorrer em pacientes com HAP, apresentamos um quadro sumário das possíveis intercorrências, seu significado clínico-fisiopatológico, assim como uma indicação de atitudes terapêuticas que seriam apropriadas diante do evento em questão.

Significado clínico e condutas sugeridas frente a algumas condições associadas à HAP

Situação identificada	Significado clínico	Conduta sugerida
Pressão média AD > 20 mmHg Índice cardíaco < 2L/min Redução progressiva da PMAP	Prognóstico desfavorável	▪ Tentativa de novas drogas (análogos da prostaciclina, Bosentan, Sildenafil) ▪ Transplante pulmonar
Distância percorrida <330m no teste de 6 min	Prognóstico desfavorável Expectativa de sobrevida reduzida	▪ Tentativa de novas drogas ▪ Transplante pulmonar
Ausência de resposta (< 380 m no teste de 6 min) após 3 meses de início de tratamento	Prognóstico extremamente desfavorável	▪ Transplante pulmonar
Distúrbio ventilatório presente (VEF_1 < 75% do predito)	Provavelmente responsável pela piora cínica e hemodinâmica	▪ Broncodilatação, oxigenação e tratamento de condições infecciosas associadas ▪ Considerar o uso crônico de corticosteróides tópicos por via inalatória
HAP associada a cardiopatias congênitas com SaO_2 <90%, sobretudo com hematócrito elevado	Limitação funcional progressiva Necessidade freqüente de hemodiluição	▪ Oxigenoterapia domiciliar crônica, por cateter nasal, 2-3 L/min, no mínimo 8-10 h por dia
Hematócrito > 60% em presença de sintomas de hiperviscosidade	Hiperviscosidade clinicamente manifesta Risco aumentado de fenômenos trombóticos	▪ Substituição de 10% da volemia por dextran 40.000, com retirada e infusão simultâneas, sob a monitorização de parâmetros cardio-respiratórios ▪ Monitorização crônica dos níveis de Fe sérico, com reposição cuidadosa se necessário
HAP associada a hipoxemia crônica e elevação do hematócrito, sobretudo em pacientes acima de 30 anos	Risco progressivo de desenvolvimento de trombose arterial pulmonar	▪ Angiotomografia (helicoidal) de tórax ▪ Anticoagulação oral crônica (INR entre 2,0 e 3,0) ou uso de heparina fracionada ▪ Considerar o uso associado de anti-agregantes plaquetários
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	▪ Cintilografia de perfusão miocárdica e cineangiocoronariografia ▪ Revascularização miocárdica sem circulação extracorpórea

Referências Bibliográficas

1. McGoon MD. Prognosis and natural history. In: Rubin LJ & Rich S. ed. Primary Pulmonary Hypertension. New York-U.S.A. Marcel Dekker, Inc. 1997:305-317.
2. D'Alonzo GE, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991; 115:343-349.
3. Rich S, et al. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992; 327:76-81.
4. Barst RJ, et al. Long-term continuous prostacyclin therapy improves survival in primary pulmonary hypertension. Ann Intern Med 1994; 121:409-415.
5. Rubin LJ, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol): results of a randomized trial. Ann Intern Med 1990; 112:485-491.
6. Olschewski H, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med 2002; 347:322-329.
7. Galiè N, et al. for the Arterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European Trial (Alphabet) Study Group. 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.
8. Simonneau G, et al. Trepostinil Study Group. 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; 165:800-804.
9. Rubin LJ, et al., for the Bosentan Randomized Trial of endothelin Antagonist Therapy Study Group. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002; 346:896-903.
10. Michelakis E, et al. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. Circulation 2002; 105:2398-2403.
11. Chan KL, et al. Comparison of three Doppler ultrasound methods in the prediction of pulmonary artery pressure. J Am Coll Cardiol 1987; 9:549-554.
12. Campos Filho O, et al. Avaliação da pressão arterial pulmonar em adultos pela ecodopplercardiografia. Arq Bras Cardiol 1991; 56:261-268.
13. Raymond RJ, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2002; 39:1214-1219.

14. 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; 166:111-117.
15. Miyamoto S, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:487-492.
16. Voelkel N. Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction. Am Rev Respir Dis 1986; 133:1186-1195.
17. Stenmark KR, et al. Severe pulmonary hypertension and arterial adventitial changes in newborn calves at 4300 m. J Appl Physiol 1987; 62:821-830.
18. Archer S, Weir E. Mechanisms in hypoxic pulmonary hypertension. In: Pulmonary Circulation: advances and controversies. Wagenvoort CA, Denolin H. eds. Elsevier, New York, pp. 87-113.
19. Weir EK, Archer SL. The mechanism of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction: the tale of two channels. FASEB J 1995; 9:183-189.
20. Salvaterra CG, Rubin LJ. Investigation and management of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1993; 148:1414-1417.
21. Oswald-Mammosser M, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary arterial pressure. Chest 1995; 107:1193-1198.
22. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Ann Intern Med 1980; 93:391-398.
23. Timms RM, et al. Hemodynamic responses to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1985; 102:29-36.
24. Hopkins WE, et al. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. J Heart Lung Transplant 1996; 15:100-105.
25. O'Donohue Jr WJ. Home oxygen therapy. Adv Lung Dis 1997; 18:535-545.
26. Roberts DH, et al. Oxygen therapy improves cardiac index and pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension. Chest 2001; 120:1547-1555.
27. Guyatt GH, et al. Development and testing of formal protocols for oxygen prescribing. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:942-946.
28. Rich S, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. Ann Intern Med 1987; 107:216-223.

29. Bijl M, et al. Angina pectoris due to left main coronary artery compression in Eisenmenger ductus arteriosus. Am Heart J 1993; 125:1767-1771.
30. Patrat JF, et al. Left main coronary artery compression during primary pulmonary hypertension. Chest 1997; 112:842-843.
31. Bonderman D, et al. Left main coronary artery compression by the pulmonary trunk in pulmonary hypertension. Circulation 2002; 105:265.
32. Kajita LJ, et al. Extrinsic compression of the left main coronary artery by a dilated pulmonary artery: clinical, angiographic, and hemodinámica determinants. Catheter Cardiovasc Interv 2001; 52:49-54.
33. Kuralay E, et al. Primary pulmonary hypertension and coronary artery bypass surgery. J Card Surg 2001; 17:79-80.
34. Rich S, et al. Stenting to reverse left ventricular ischemia due to left main coronary artery compression in primary pulmonary hypertension. Chest 2001; 120:1412-1415.
35. Christman BW, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992; 327:70-75.
36. Uren NG, et al. Response of the pulmonary circulation to acetylcholine, calcitonin gene-related peptide, substance P and oral nicardipine in patients with primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 835-841.
37. Giaid A, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1993; 328:1732-1739.
38. Giaid A, Saleii D. Reduced Expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1995; 333:214-221.
39. Droma Y, et al. Positive association of the endotelial nitric oxide synthase gene polymorphims with high-altitute pulmonary edema. Circulation 2002; 106:826-830.
40. Friedman R, et al. Continuous infusion of prostacyclin mornalizes plasma markers of endothelial cell injury and platelet aggregation in primary pulmonary hypertension. Circulation 1997; 96:2782-2784.
41. Lopes AAB, Maeda NY. Circulating von Willebrand factor antigen as a predictor of short-term prognosis in pulmonary hypertension. Chest 1998; 114:1276-1282.
42. Lopes AA, et al. Endothelial cell dysfunction correlates differentially with survival in primary and secondary pulmonary hypertension. Am Heart J 2000; 139:618-623.
43. Fuster V, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. Circulation 1984; 70:580-587.
44. Rich S, et al. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992; 327:76-81.

45. Altman R, et al. Coagulation and fibrinolytic parameters in patients with pulmonary hypertension. Clin Cardiol 1996; 19:549-554.
46. Welsh CH, Hassell KL, Badesch DB, Kressin DC, Marlar RA. Coagulation and fibrinolytic profiles in patients with severe pulmonary hypertension. Chest 1996; 110:710-717.
47. Cella G, et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. Chest 2001; 120:1226-1230.
48. Cacoub P, et al. Plasma levels of thrombomodulin in pulmonary hypertension. Am J Med 1996; 101:160-164.
49. Sakamaki F, et al. Increased plasma p-selectin and decreased thrombonodulin in pulmonary arterial hypertension were improved by continous prostacyclin therapy. Circulation 2000; 102:2720-2725.
50. Lopes AA, et al. Endothelial dysfunction associated with chronic intravascular coagulation in secondary pulmonary hypertension. Clin Appl Thromb Hemost 2002; 8:353-358.
51. Healy AM, et al. Intravascular coagulation activation in a murine model of thrombomodulin deficiency: effects of lesion size, age, and hypoxia on fibrin deposition. Blood 1998; 92:4188-4197.
52. Yan SF, et al. Tissue factor transcription driven by Egr-1 is a critical mechanism of murine pulmonary fibrin deposition in hypoxia. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95:8298-8303.
53. Boyer-Neumann C, et al. Continous infusion of prostacyclin decreases plasma levels of t-PA and PAI-1 in primary pulmonary hypertension. Thromb Haemost 1995; 73:735-736.
54. Herve P, et al. Primary pulmonary hypertension in a patient with a familial platelet storage pool disease: role of serotonin. Am J Med 1990; 89:117-120.
55. Lopes AAB, et al. Circulating platelet aggregates indicative of in vivo platelet activation in pulmonary hypertension. Angiology 1993; 44:701-706.
56. Lopes AAB, et al. Effect of intentional hemodilution on platelet survival in secondary pulmonary hypertension. Chest 1989; 95:1207-1210.
57. Herve P, et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. Am J Med 1995; 99:249-254.
58. Kereveur A, et al. High plasma serotonin levels in primary pulmonary hypertension. Effect of long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20:2233-2239.
59. Maeda NY, et al. Platelet GP IIb/IIIa and non-receptor tyrosine kinases pp60 c-src and pp 125FAK in patients with advanced pulmonary hypertension. Eur Heart J 2002; 23:113.
60. Yuceoglu YZ, et al. Primary pulmonary hypertension with hoarseness and massive (fatal) hemoptysis. Vasc Dis 1967; 4:290-292.

61. Vongpatanasin W, et al. The Eisenmenger syndrome in adults. Ann Intern Med 1998;128:745-755.
62. Rich S, et al. Hipertensão pulmonary. In: Braunwald E. ed. Tratado de Medicina Cardiovascular, São Paulo, 5ª ed. Roca 1999, vol.1, cap. 25, pp. 831-858.
63. Gonçalves RC. Estudo radioisotópico do volume sangüíneo e seus componentes em portadores da síndrome de Eisenmenger [Tese de Doutorado]. São Paulo: FMUSP; 2002.
64. Linderkamp O, et al. Increased blood viscosity in patients with cyanotic congenital heart disease and iron deficiency. J Pediatr 1979; 95:567-569.
65. Rosove MH, et al. Chronic hypoxaemia and decompensated erythrocytosis in cyanotic congenital heart disease. Lancet 1986; 2:313-315.

11. Tratamento da hipertensão pulmonar

Antonio Augusto Lopes, Maria Virginia Tavares Santana, Ricardo Fonseca Martins, Sonia M. Franchi, Sandra Silva Matos

A definição da estratégia terapêutica em hipertensão pulmonar depende da identificação correta dos fatores etiológicos. Há casos em que esta condição é apenas transitória necessitando suporte terapêutico clínico no momento em que ocorre. Pode ser também um processo não transitório, porém, reversível, através da remoção dos fatores que a ocasionaram. Existem situações em que esta patologia é considerada incurável. Nessas, avanços recentes no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, têm levado a um grande progresso terapêutico, com melhora importante na sobrevida e na qualidade de vida desses pacientes. Neste capítulo abordaremos os principais aspectos do tratamento da hipertensão pulmonar não reversível em suas medidas gerais, tratamento convencional, novos tratamentos e drogas atualmente em estudo.

11.1. Medidas gerais

São medidas que visam evitar condições que levem a um agravamento da patologia já instalada (1,2). Pacientes portadores de hipertensão pulmonar apresentam fluxo pulmonar restrito e, quaisquer condições que causem aumento do débito cardíaco, podem ocasionar piora da hipertensão, tendo como conseqüência a falência ventricular direita.

11.1.1. *Atividade física*

A atividade física destes pacientes deve ser limitada pela sintomatologia. Uma vida sedentária não é desejável, para que se evite involução muscular que leve a limitação funcional; porém, atividades físicas intensas podem causar dispnéia, precordialgia, pré-síncope ou síncope agravando o quadro.

11.1.2. *Altitude*

Altitudes elevadas (acima de 800 m) e cabines de avião não pressurizadas devem ser evitadas, pois podem levar ao surgimento ou piora da hipóxia, com consequente

vasoconstricção pulmonar e aumento da sobrecarga ventricular direita. Nos casos em que essas situações não possam ser evitadas, deve-se utilizar suplementação de oxigênio.

11.1.3. *Gravidez*

A gestação leva a mudanças hemodinâmicas (aumento da volemia com conseqüente necessidade de aumento do débito cardíaco) e hormonais que podem precipitar falência ventricular direita, especialmente durante o terceiro trimestre. Assim sendo, a gravidez é formalmente contra-indicada. Porém, contraceptivos orais estão relacionados com risco aumentado de fenômenos tromboembólicos, podendo agravar o quadro de hipertensão pulmonar, estando também, proscrítos. Para mulheres em idade fértil devem ser orientados métodos contraceptivos de barreira eficazes (ex: dispositivo intrauterino) ou esterilização cirúrgica.

11.1.4. *Anestesia e cirurgia*

Quaisquer procedimentos invasivos, incluindo cateterismo e biópsia pulmonar, com consequente ativação do sistema nervoso autônomo simpático, podem ocasionar descompensação hemodinâmica aguda e risco de vida. Assim, a indicação de qualquer procedimento deve ser cuidadosamente discutida, bem como a monitorização hemodinâmica e ventilatória devem ser rigorosas, a fim de se evitar fatores agravantes da doença como hipovolemia, hipotensão, hipóxia e choque.

11.2. Tratamento convencional

Tem como objetivos principais o controle da disfunção ventricular direita resultante da presença da hipertensão em território pulmonar, e a melhora de fatores que contribuem para a elevação desta pressão.

11.2.1. *Tratamento da disfunção ventricular direita*

Com o aumento importante da pós-carga do ventrículo direito, pela elevação da pressão e da resistência vascular em território pulmonar, há progressiva hipertrofia e, em casos mais avançados, dilatação dessa câmara cardíaca, com falência secundária. Assim, encontram espaço no arsenal terapêutico as drogas inotrópicas, os diuréticos e os vasodilatadores.

11.2.1.1. Digoxina

Droga bastante utilizada e com eficácia comprovada na disfunção ventricular esquerda. Em pacientes portadores de hipertensão pulmonar, a digoxina proporciona aumento discreto do débito cardíaco e diminuição dos níveis de noradrenalina plasmática (3). No entanto, não há estudos que comprovem sua eficácia no tratamento a longo prazo de pacientes com disfunção ventricular direita. Além disso, há maior risco de intoxicação em pacientes hipoxêmicos ou com distúrbios eletrolíticos secundários ao uso de diuréticos.

11.2.1.2. Diuréticos

Pacientes portadores de hipertensão arterial pulmonar podem apresentar congestão sistêmica em consequência da disfunção ventricular direita, que se manifesta por hepatoesplenomegalia, pletora venosa e edema dos membros inferiores. Aqueles sem comunicações intra ou extracardíacas podem cursar ainda com diminuição de débito cardíaco por diminuição da pré-carga ventricular esquerda. Com isso, há diminuição da pressão de perfusão renal, com hipovolemia intravascular no território arterial sistêmico e, conseqüente, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, retenção de sal e água, piorando o quadro congestivo.

O uso de diuréticos tem como objetivo a redução do volume intravascular e dos sinais congestivos, com diminuição da pré-carga do ventrículo direito, otimização do mecanismo de Frank-Starling e melhora hemodinâmica. Porém, o uso dessas medicações deve ser rigorosamente monitorizado, pois uma diminuição excessiva da pré-carga imposta ao ventrículo direito pode levar à piora do débito cardíaco. Em pacientes hipoxêmicos, pode haver também hemoconcentração predispondo a fenômenos trombóticos. Os principais diuréticos utilizados são a furosemida e a espironolactona.

11.2.2. *Oxigenioterapia*

Em pacientes portadores de hipertensão pulmonar secundária à doença pulmonar obstrutiva crônica e com pressão arterial de oxigênio inferior a 60 mmHg, ocorre vasoconstrição pulmonar secundária à hipóxia (4). Nesses pacientes, o uso crônico domiciliar de oxigênio está bem estabelecido com melhora clínica e da sobrevida (5,6).

Nos portadores de síndrome de Eisenmenger, com *shunt* direita-esquerda, não se espera melhora dos níveis da pressão arterial de oxigênio acima de 60 mmHg com o uso de oxigênio domiciliar. Porém, esses pacientes apresentam aumento da extração tecidual de oxigênio durante a atividade física e, nos portadores de disfunção ventricular direita esse aumento ocorre mesmo em repouso (7). Assim, esse grupo de pacientes poderá se beneficiar da suplementação domiciliar de oxigênio. Ainda, o uso de oxigênio pode reduzir a progressão da eritrocitose (8), diminuindo a necessidade de hemodiluições. Nessas situações, sugerimos a administração crônica de oxigênio durante 8 a 10 horas diárias, com fluxo de 2 a 3 L/min, através de cateter nasal.

Pacientes portadores de hipertensão pulmonar de etiologias outras que não as mencionadas, podem apresentar hipoxemia discreta (pressão arterial de oxigênio em torno de 70 mmHg) como consequência do débito cardíaco inadequado, resultando em baixa saturação venosa (2). A utilização aguda de oxigênio a 100% em pacientes não hipoxêmicos leva à redução da pressão arterial pulmonar média, bem como da resistência vascular pulmonar, com aumento do débito cardíaco (9). Porém o uso de oxigenioterapia domiciliar crônica nesses casos permanece controverso e não há estudos controlados confirmando a eficácia desse tratamento.

11.2.3. *Anticoagulação*

Pacientes portadores de hipertensão pulmonar apresentam um estilo de vida sedentário, fato que, ao lado da congesão passiva crônica, acarreta risco aumentado de trombose venosa profunda e, consequentemente, de tromboembolismo pulmonar. Além disso, modificações nas condições de fluxo associadas à disfunção endotelial, perda das propriedades anticoagulantes e antitrombóticas dos vasos e ainda, deficiência do sistema fibrinolítico, predispõem à ocorrência de trombose *in situ* em pequenos e grandes vasos pulmonares (10-12).

Em um grande estudo anatomopatológico sobre as alterações vasculares em hipertensão pulmonar (11) foram observadas lesões trombóticas definidas pela presença de fibrose excêntrica da íntima e trombos recanalizados. Autópsias de pacientes portadores de hipertensão pulmonar que morreram subitamente, demonstraram trombos recentes intrapulmonares.

Fuster e colaboradores, em estudo clínico retrospectivo (14), demonstrou aumento significativo da sobrevida de pacientes submetidos à anticoagulação, fato corroborado em estudo prospectivo subsequente conduzido por Rich e colaboradores (15).

Por todos os motivos acima expostos, o uso de anticoagulação oral está indicado nesses pacientes. O anticoagulante mais utilizado é o warfarin, um derivado coumarínico que inibe a ativação dos fatores da coagulação dependentes da vitamina K (II, VII, IX, X). Objetiva-se o INR (International normalized ratio) entre de 2,0 a 3,0 (1,2), pois abaixo desses valores, existe o risco aumentado para a ocorrência de fenômenos tromboembólicos e, acima, para a ocorrência de sangramento.

Naqueles pacientes que apresentam fatores adicionais de risco trombótico, como por exemplo, hipoxemia crônica, eritrocitose e hiperviscosidade sanguínea, o INR deve ser mantido em níveis mais elevados, entre 2,5 e 3,0, sob vigilância médica rigorosa, porque também apresentam maior risco de sangramento.

11.3. Terapia vasodilatadora

As observações anatomopatológicas de hipertrofia medial das artérias pulmonares musculares nos pacientes portadores de hipertensão pulmonar embasam a teoria de que a vasoconstrição é um dos mecanismos fisiopatológicos importantes nessa patologia. Vários agentes vasodilatadores foram estudados na tentativa de reverter esse mecanismo, porém apenas o uso crônico de bloqueadores de canal de cálcio demonstrou eficácia, com aumento da sobrevida e diminuição da morbidade (15,16). A resposta clínica é obtida com doses elevadas (Nifedipina em torno de 180 mg/dia até 240 mg/dia e diltiazem em torno de 720 mg/dia até 960 mg/dia), no entanto, as doses devem ser tituladas individualmente (2,15,16). As experiências relatadas na literatura indicaram que efeitos benéficos ocorreram em apenas um pequeno grupo de pacientes (em torno de 20%). Infelizmente, nenhuma variável clínica ou hemodinâmica em condições basais, foi capaz de predizer quais pacientes apresentariam resposta terapêutica. Além disso, observou-se que em pacientes sem resposta satisfatória a este tratamento, os efeitos colaterais do uso dessa medicação eram importantes, chegando a situações de risco de vida, pois a vasodilatação sistêmica induzida sem a vasodilatação pulmonar e sem o conseqüente aumento da pré-carga do ventrículo esquerdo, levava à hipotensão e ao choque.

11.3.1. *Teste de vasodilatação pulmonar*

A única forma segura de identificar os pacientes que respondem à terapêutica com o uso crônico de bloqueadores de canal de cálcio é através do teste agudo de vasodilatação pulmonar. A resposta efetiva ao teste ainda é motivo de discussão na literatura. Dentre as principais propostas estão a queda da pressão arterial pulmonar em 10 mmHg (17), redução da pressão arterial pulmonar média e/ou resistência vascular em 20% ou mais (18) ou a diminuição de 30% tanto na pressão quanto na resistência vascular pulmonar (19).

Todos os testes devem ser feitos em ambiente de terapia intensiva ou laboratório de hemodinâmica, com o paciente monitorizado. É passado um cateter de Swan-Ganz, permitindo as medidas de débito cardíaco, pressões da artéria pulmonar, resistência vascular pulmonar, pressão capilar pulmonar e pressão venosa central. As pressões sistêmicas também deverão ser obtidas, mesmo por meio de monitorização não invasiva, e os cálculos de resistência vascular sistêmica devem ser realizados.

Várias drogas foram utilizadas para a realização do referido teste. A droga ideal deve ser a mais específica possível para a circulação pulmonar, ter meia vida curta, pois se houver algum evento adverso, este poderá ser contornado. As principais drogas utilizadas atualmente serão descritas abaixo.

11.3.1.1. Adenosina

A adenosina é uma droga que apresenta grande variedade de ações fisiológicas, entre elas, a indução de vasodilatação pulmonar. Apresenta meia vida extremamente curta (5 a 10 segundos) e quando injetada diretamente na artéria pulmonar, apresenta ação seletiva, pois sua rápida metabolização limita a concentração que atinge a circulação sistêmica. Morgan e colaboradores (20) realizaram o teste agudo de vasodilatação pulmonar da seguinte forma:

O teste foi realizado com os pacientes em repouso, inspirando oxigênio a 60% por meio de máscara. Foram realizadas tres medidas de cada parâmetro antes do início da infusão de adenosina. A adenosina foi diluída para uma concentração de 1mg/ml com soro fisiológico, sendo infundida na artéria pulmonar nas concentrações crescentes de 0,001, 0,01, 0,03 e 0,05 mg/Kg/min por 10 minutos a cada aumento de dose, após o que os parâmetros foram medidos novamente. As últimas medidas de controle foram realizadas após 10 minutos do término da infusão.

Schrader e colaboradores (21) realizaram o teste em 15 pacientes sendo permitido o uso de digoxina e diuréticos, tendo sido suspensas quaisquer outras medicações no intervalo de duas semanas antes do estudo. Após a obtenção das medidas hemodinâmicas basais, iniciou-se a infusão de adenosina na dose de 50 mcg/kg/min, com aumento crescente da dose em 50 mcg/kg/min a cada 2 minutos até uma das seguintes ocorrências: a) dose máxima de 500 mcg/kg/min, b) pressão arterial sistêmica média de no mínimo 70 mmHg, c) aumento ou diminuição de 50 bpm na frequência cardíaca, d) desenvolvimento de efeitos colaterais (desconforto precordial, dispnéia, náusea, dormência de membros). As medidas hemodinâmicas foram repetidas quando se atingia algum dos ítens acima descritos. Em seis pacientes as medidas hemodinâmicas foram realizadas após cada aumento na dose de adenosina.

Brij e Peacock (22) realizaram o teste em 72 pacientes de maneira semelhante a Schrader e colaboradores, utilizando a dose máxima 350 mcg/Kg/min, sendo que nenhum efeito adverso importante ocorreu.

11.3.1.2. Prostaciclina

A prostaciclina é um agente vasodilatador pulmonar produzido endogenamente pelo endotélio pulmonar, com ação vasodilatadora pelo aumento do AMPc nas células musculares lisas, sendo também importante antiagregante plaquetário. Pacientes portadores de hipertensão pulmonar apresentam disfunção endotelial, com consequente diminuição da produção dessa substância. É um agente com ação mais pronunciada na vasculatura pulmonar e meia-vida de 3 minutos, sendo, portanto, um bom agente para o teste agudo de vasodilatação pulmonar. Raffy e colaboradores (23) submeteram 91 pacientes a esse teste entre 1984 e 1992. As medidas hemodinâmicas foram realizadas com o paciente em ar ambiente, primeiramente, em condições basais. Iniciou-se então a infusão de prostaciclina na dose de 5 ng/kg/min, sendo aumentada progressivamente até 10 ng/kg/min em 30 a 45 minutos, dependendo da tolerância de cada paciente (presença de *flush*, cefaléia, náusea ou hipotensão). As medidas hemodinâmicas foram realizadas imediatamente após.

Jolliet e colaboradores (24) realizaram o teste aferindo as medidas basais, iniciando a infusão de prostaciclina na dose de 1 ng/kg/min, aumentando a dose em 1 ng/kg/min a cada 10 minutos. O teste era interrompido após resposta efetiva ou após o aparecimento de efeitos colaterais ou se não houvesse nenhum dos dois anteriores com uma dose máxima de 10 ng/kg/min.

11.3.1.3. Óxido nítrico

O óxido nítrico é produzido normalmente pelo endotélio vascular pulmonar através da enzima óxido nítrico sintetase. Ele se difunde para dentro da célula muscular lisa subjacente e se liga a guanilato ciclase solúvel, catalizando a produção de GMPc, resultando em relaxamento destas células (25,26). Como é administrado por via inalatória e possui meia-vida de 15 a 30 segundos, é o agente ideal para o teste agudo de vasodilatação pulmonar.

Sitbon e colaboradores (27) submeteram 33 pacientes a esse teste. Medicações vasodilatadoras e/ou inotrópicas foram suspensas 36 a 48 horas antes. Foram realizadas duas a três medidas hemodinâmicas basais em ar ambiente, por um período de 90 minutos. O NO inalatório foi administrado por máscara facial em sistema fechado, na concentração de 10 ppm por um período de 6 a 10 minutos, sendo então realizadas as medidas hemodinâmicas. Os mesmos pacientes posteriormente foram submetidos à teste agudo de vasodilatação pulmonar com bloqueadores de canal de cálcio. A correlação entre os dois testes foi muito boa; dos dez pacientes que responderam ao NO, nove também responderam aos bloqueadores de canal de cálcio. Durante a realização do teste com NO, não houve relatos de eventos adversos importantes. Porém durante a administração de bloqueadores de canal de cálcio, apesar de não haver nenhum relato de evento adverso entre os pacientes “respondedores”, um terço dos pacientes “não respondedores”, apresentaram eventos sérios incluindo choque em um paciente, hipotensão sistêmica prolongada em cinco necessitando de expansão volumétrica e suporte inotrópico por mais de 24 horas, além de vômitos em outros dois.

Ricciardi e colaboradores (28) em estudo semelhante submeteram 17 pacientes ao teste agudo de vasodilatação pulmonar com NO e bloqueadores de canal de cálcio, porém nesse estudo o teste com NO foi realizado na concentração de 80 ppm administrado por 5 minutos. Oito pacientes responderam ao NO, dos quais sete também apresentaram resposta aos bloqueadores de canal de cálcio. Novamente, não houve eventos adversos sérios relatados durante a administração de NO, mas durante o teste com bloqueadores de canal de cálcio, três dos pacientes “não respondedores” apresentaram hipotensão, sendo que um deles evoluiu para óbito. Por essas razões, não mais se utiliza bloqueadores de canais de cálcio para os teste de vasoreatividade.

Hoje, o que se utiliza com maior freqüencia, é o teste agudo de vasodilatação pulmonar com o NO, tanto em unidades de terapia intensiva quanto no laboratório de hemodinâmica. São

aferidas as medidas basais, primeiramente em ar ambiente. A seguir, uma máscara facial em sistema fechado é adaptada ao paciente, iniciando-se primeiramente a administração de oxigênio, sendo o fluxo determinado pelo conforto do paciente. Após 10 minutos, novo conjunto de medidas hemodinâmicas é obtido (com oxigênio a 100%). Inicia-se então a administração do óxido nítrico, primeiramente na concentração de 5 ppm por 10 minutos e, se o paciente não apresenta nenhum evento adverso importante, a concentração é aumentada para 10 ppm por mais 10 minutos até o máximo de 80 ppm, sendo executadas medidas hemodinâmicas após cada condição e, por uma última vez, ao final do teste, 10 minutos após a retirada do oxigênio. Consideramos resposta positiva a queda na resistência vascular pulmonar de no mínimo 20% em relação ao valor basal, associada a aumento correspondente no índice cardíaco.

11.4. Papel atual do teste de vasodilatação aguda

O teste de vasodilatação aguda foi inicialmente instituído com objetivo de se predizer a resposta crônica a bloqueadores de canal de cálcio. Com o advento de novas drogas, como será discutido a seguir, a aplicabilidade do teste pode ser questionada (29).

Em primeiro lugar, algumas drogas são propostas não só para promover vasodilatação, mas também visando “desacelerar” o processo de remodelamento vascular pulmonar. Em segundo lugar, algumas dessas novas opções terapêuticas têm efeito comprovado sobre a capacidade física e qualidade de vida do paciente sem, entretanto, modificar expressivamente as variáveis hemodinâmicas. Em nosso meio, muitas dessas drogas ainda não se encontram disponíveis. Assim, no presente, continua sendo importante, por exemplo, a identificação dos 20% de pacientes com hipertensão pulmonar primária que responde a estímulo vasodilatador, com vistas ao uso de bloqueadores de cálcio. Portanto, embora haja uma tendência a não utilização do teste agudo de vasodilatação pulmonar como critério para prescrição dos novos medicamentos, em nosso meio o mesmo continua sendo importante e deve ser realizado sempre que possível pelas razões já mencionadas.

11.5. Novos tratamentos

11.5.1. *Análogos da prostaciclina*

11.5.1.1. Epoprostenol

Análogo da prostaciclina é administrado cronicamente por via venosa central. Possui meia vida curta, o que obriga que a administração da droga seja realizada de forma contínua, com o uso de bomba de infusão. Diversos estudos demonstraram a eficácia da droga sobre a capacidade em realizar atividades físicas e a qualidade de vida dos pacientes (30-35). Os parâmetros hemodinâmicos também apresentam substancial melhora, com queda da pressão arterial pulmonar e da resistência vascular pulmonar, melhora do índice cardíaco, sendo estes efeitos mantidos a longo prazo.

Inicia-se a infusão na dose de 2 ng/Kg/min, aumentando-se esta dose em curtos intervalos de tempo (10 a 15 minutos) até um máximo tolerado sem efeitos colaterais. Reduz-se então a dose máxima à imediatamente anterior. As doses devem ser ajustadas a cada retorno ambulatorial de acordo com a sintomatologia do doente, pois normalmente é necessário um aumento progressivo para se obter o mesmo efeito terapêutico. Os pacientes devem ser treinados na preparação e administração da droga, nos cuidados de limpeza local e no manuseio da bomba de infusão.

Entre as principais complicações estão a sepse relacionada ao catéter, o edema pulmonar, a obstrução do acesso venoso e defeitos na bomba de infusão com a interrupção da administração da medicação. Há um consenso de que formas alternativas eficazes da administração da medicação devem ser encontradas, porém atualmente este é o tratamento mais eficaz para hipertensão pulmonar.

11.5.1.2. Treprostinil

Análogo mais estável da prostaciclina pode ser administrado continuamente no tecido subcutâneo, sendo uma das alternativas ao epoprostenol. Inicia-se a infusão na velocidade de 1,25 ng/Kg/min, aumentando-a paulatinamente até a melhora da sintomatologia da hipertensão pulmonar e/ou surgimento de efeitos colaterais limitantes. Utiliza-se bomba de microinfusão para a administração da droga.

O treprostinil demonstrou melhorar a capacidade ao exercício, a qualidade de vida e as medidas hemodinâmicas, com queda significativa na pressão média da artéria pulmonar, na resistência vascular pulmonar e na pressão do átrio direito, além de aumento no índice cardíaco (36). Apesar dos efeitos positivos, a magnitude dos mesmos foi bem inferior quando comparados ao epoprostenol.

O principal efeito colateral notado foi dor e inflamação no local da punção, de grau importante em alguns casos, relacionado com o aumento na velocidade de infusão. Esta ocorrência limita a possibilidade de incrementos da dose e conseqüentemente prejudica a obtenção do resultado desejado.

11.5.1.3. Iloprost

Dentre as alternativas à infusão contínua intravenosa de epoprostenol está o iloprost, um análogo da prostaciclina administrado por via inalatória. Após a administração, a duração da ação é de aproximadamente 30 minutos à 1 hora. A dose utilizada é de 2,5 a 5 microgramas por dose, em seis a nove administrações diárias ajustadas por paciente. A droga é interrompida durante a noite.

Estudos demonstram eficácia deste tratamento, apesar de menos expressiva quando comparada ao epoprostenol, com aumento da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, diminuição dos níveis da pressão arterial pulmonar e da resistência vascular pulmonar além de aumento no índice cardíaco (37,38). Os eventos adversos também foram menores.

O seguimento a longo prazo em estudos não controlados mostra efeitos hemodinâmicos sustentados, sem a necessidade de incremento da dose. Porém no estudo em questão, as doses administradas foram maiores. Este fato sugere que o Iloprost apresenta outros efeitos além da vasodilatação que ocorre após a administração. Especulativamente, esses efeitos a longo prazo poderiam estar relacionados à inibição de agregação plaquetária e interferência com a proliferação de células musculares lisas.

11.5.1.4. Beraprost

Esta droga é o primeiro análogo da prostaciclina com estabilidade química, sendo administrado por via oral. Preconiza-se a dose inicial de 20 mcg/dose em 4 doses durante a primeira semana, aumentando-se em 20 mcg/dose por semana até o surgimento de efeitos

colaterais, diminuindo-se então para a dose imediatamente anterior (dose máxima 120 mcg/dose em quatro tomadas).

A literatura refere melhora da qualidade de vida do paciente e na capacidade para realização de atividades físicas (39,40). Efeitos colaterais relevantes não foram relatados. No entanto, não há mudança significativa nas medidas hemodinâmicas após a administração da medicação. Estudos posteriores serão necessários para a avaliação do impacto da droga sobre a sobrevida desses pacientes, apesar de alguns relatos sugerirem um aumento na quantidade de vida com o tratamento.

11.5.2. *Inibidor de receptor de endotelina-1 (Bosentan)*

A endotelina-1 produzida em células endoteliais é um potente vasoconstritor e indutor de mitose em células musculares lisas. Age através de dois receptores (ET_A e $ET_{B)}$ levando a vasoconstrição, inflamação, fibrose e broncoconstrição. Pacientes portadores de hipertensão pulmonar apresentam concentrações aumentadas no plasma e em tecido pulmonar de endotelina-1. O Bosentan age pela inibição dos dois receptores de endotelina-1, antagonizando os efeitos anteriormente descritos.

Esta é uma droga administrada por via oral, sendo a dose preconizada de 125 mg/dia (duas tomadas de 62,5 mg) durante quatro semanas, com aumento para 250 mg/dia (duas tomadas de 125 mg) a seguir. Com este tratamento, houve melhora da qualidade de vida e da capacidade física ao exercício e também nas variáveis hemodinâmicas (41,42). As doses a serem utilizadas em pacientes pediátricos foram recentemente padronizadas (43).

O principal efeito colateral relatado foi o aumento das transaminases hepáticas, sendo dose dependente. Este efeito geralmente é revertido com a descontinuidade do tratamento. Esta medida, entretanto, não é necessária na vigência de alteração discreta, uma vez que a normalização das transaminases pode acontecer no decorrer do tratamento (41).

11.5.3. *Inibidor de fosfodiesterase-5 (Sildenafil)*

As fosfodiesterases são enzimas que degradam o AMP cíclico e o GMP cíclico intracelulares. A inibição da fosfodiesterase-5 pela sildenafil tem sido utilizada na disfunção erétil, visando o aumento dos níveis intracelulares de GMP cíclico e relaxamento da musculatura lisa vascular no corpo cavernoso.

Devido à grande concentração de fosfodiesterase-5 no tecido pulmonar, foi considerado que a inibição da enzima pudesse produzir vasodilatação naquele território, como de fato tem sido demonstrado. Diversos estudos com casuísticas pequenas têm sugerido efeito benéfico da inibição da fosfodiesterase-5 pela sildenafil em pacientes com hipertensão pulmonar (44-49).

No final de 2004, foram disponibilizados os resultados finais do estudo multicêntrico envolvendo a sildenafil na hipertensão arterial pulmonar, estudo este controlado por placebo (SUPER-1) (50). A dose a ser recomendada no adulto, para o início do tratamento, será de 60 mg/dia (3 administrações de 20 mg). Entretanto, há experiências recentes, inclusive em nosso meio, de que a dose pode ser aumentada gradualmente, se necessário, até 225 ou 300 mg/dia (3 administrações de 75 ou 100 mg) (45, 51). Em pacientes pediátricos, já foram utilizadas doses até 3 mg/kg/dia (3 administrações de 1 mg/kg/dose), por exemplo, um paciente de 25 kg recebendo 25 mg a cada 8 hs) (45). Essas doses, entretanto, são relativamente altas e requerem confirmação mediante uso em casuísticas maiores. Em nosso meio, temos utilizado doses a partir de 0,3 mg/kg/dia (3 tomadas), correspondendo portanto, a cerca de 1/10 da dose máxima utilizada na literatura (dados ainda não publicados). Estas doses são aumentadas gradualmente até 3 mg/kg/dia, observando-se eventuais efeitos colaterais com paciente internado.

O principal efeito colateral a ser observado é a retinopatia, com alterações visuais sobretudo para cores. Esta possibilidade obriga o exame oftalmológico no seguimento do paciente, incluindo avaliação de fundo de olho com atenção para a retina. Dores musculares levando à necessidade de suspensão do tratamento podem ser observadas em raros casos (51).

11.5.4. *Suplementação oral com L-arginina.*

O óxido nítrico forma-se a partir da L-arginina em uma reação mediada pela enzima NO sintase. A administração intravenosa aguda (500 mg/Kg em 30 minutos) tem como efeito queda na pressão arterial pulmonar média e na resistência vascular pulmonar pelo aumento da produção endógena de óxido nítrico (52). A suplementação oral com L-arginina (0,5 g/10 Kg de peso) levou à queda das mesmas variáveis hemodinâmicas, com tendência ao aumento do índice cardíaco. A administração oral da L-arginina (1,5 g/10 Kg de peso/dia dividida em 3 doses diárias) teve como efeito o aumento na capacidade do paciente ao exercício (52). O

estudo, no entanto, foi em pequeno número de pacientes e os efeitos foram de baixa magnitude quando comparados com outras drogas.

11.6. Tratamento cirúrgico paliativo

Os pacientes portadores de hipertensão arterial pulmonar secundária a cardiopatia congênita tem demonstrado maior sobrevida e melhor qualidade de vida quando comparados àqueles com hipertensão pulmonar de outras etiologias. Postulou-se dessa forma que a criação de um *shunt* entre as circulações sistêmica e pulmonar poderia ser benéfica para estes últimos pacientes.

Sandoval e colaboradores (53) publicaram uma casuística de 15 pacientes submetidos a atriosseptostomia, tendo verificado aumento da capacidade ao exercício e nas taxas de sobrevida, além de melhora da classe funcional. A abertura do septo interatrial foi realizada inicialmente com um balão de 4 mm, seguida de dilatações progressivas da comunicação de 4 em 4 mm até um máximo de 16 mm. A cada aumento no diâmetro, medidas hemodinâmicas eram efetuadas. O fim do procedimento era definido quando a saturação de oxigênio encontrava-se ao redor de 75% e a pressão diastólica final de ventrículo esquerdo era de 18 mmHg. Os critérios utilizados para a indicação da atrioseptostomia nesse trabalho foram a saturação arterial de oxigênio maior que 80% em repouso e hematócrito maior que 35%.

Em revisão posterior, os mesmos autores passaram a recomendar que este procedimento não fosse realizado em pacientes com pressão média de átrio direito maior que 20 mmHg, índice de resistência vascular pulmonar maior que 55 U/m^2, e com taxa de sobrevida prevista para um ano menor que 40% (54), sendo esses os critérios de indicação utilizados atualmente. Os autores sugerem ainda que o paciente deva apresentar saturação de oxigênio em ar ambiente maior que 90% (53).

11.7. Transplante pulmonar e cardiopulmonar.

Apesar de todos os avanços na terapêutica clínica para hipertensão pulmonar, os pacientes com falência ventricular direita refratária têm como única opção de tratamento o transplante pulmonar ou cardiopulmonar. Atualmente, para pacientes portadores de hipertensão pulmonar primária ou secundária sem defeito cardíaco estrutural, o transplante pulmonar

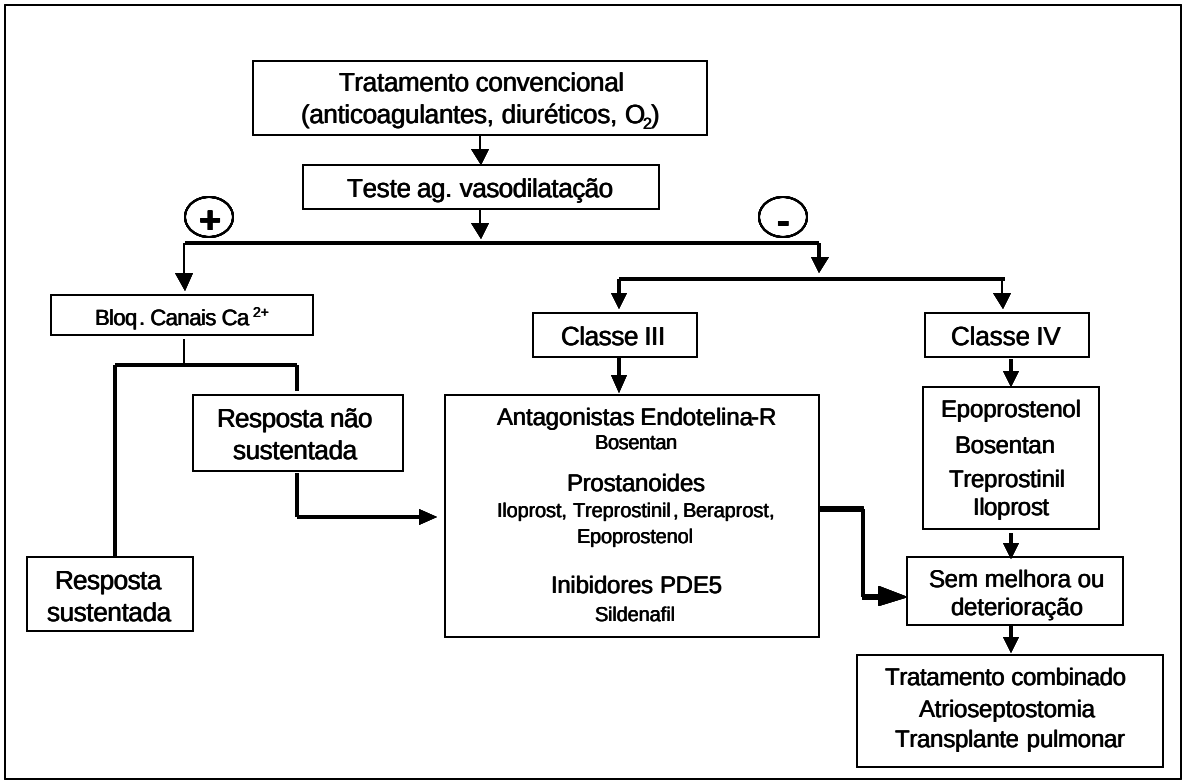
bilateral tem sido o mais indicado, apesar dos resultados da literatura serem controversos a respeito da vantagem desse sobre o transplante pulmonar unilateral (55-61).

O transplante pulmonar concomitante ao reparo do defeito anatômico pode ser realizado em pacientes portadores de síndrome de Eisenmenger, em que seja possível a correção do defeito cardíaco, desde que não haja presença de disfunção ventricular esquerda. Outra opção seria a realização de um transplante coração–pulmão. A morbi-mortalidade de ambos é semelhante, porém há maior facilidade para a obtenção de doadores para a primeira opção.

Em pacientes portadores de síndrome de Eisenmenger em que não haja possibilidade de correção anatômica do defeito cardíaco pela complexidade das lesões ou nos quais a disfunção ventricular esquerda esteja presente, deve-se proceder ao transplante coração–pulmão. As taxas de sobrevida após o transplante pulmonar parecem ser melhores em portadores de hipertensão pulmonar secundária do que naqueles portadores da forma primária da doença, principalmente em relação à mortalidade pós-operatória intra-hospitalar (60). A utilização de ECMO ao invés da circulação extracorpórea plena parece estar relacionada a melhores resultados no pós-operatório (62). Após a alta do paciente, a sobrevida entre os grupos é semelhante. A principal causa de óbito tardio é a síndrome de bronquiolite obliterante em quaisquer dos grupos, e os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados a este respeito.

Algoritmo para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar baseado no consenso do 3º Simpósio Mundial em Hipertensão Arterial Pulmonar, Veneza 2003.

Galié N, Rubin LJ, eds. (63)



Principais recursos utilizados na terapêutica de hipertensão arterial pulmonar (69)

Droga	*Dose*	*Forma de uso*	*Administração*	*Nível de Recomendação/Evidência*
Oxigênio	2 a 3 L/min	8 a 10 horas/dia	Cateter nasal	IIa/C
Digoxina	Adultos 0,25 mg/dia Crianças 10 mcg/kg/dia	1 tomada	Oral	IIb/C
Furosemida	Uso criterioso Dose individualizada	Individualizada	Oral/Intravenosa	I/C
Espironolactona	Uso criterioso Dose individualizada	Individualizada	Oral	I/C
Warfarin	Individualizada para INR 2,0 a 3,0	1 vez pela manhã em jejum	Oral	IIa/C HAPI IIb/C outros
Nifedipina	180 a 240 mg/dia	2 a 3 tomadas	Oral	I/C HAPI IIb/C outros
Diltiazem	720 a 960 mg/dia	2 a 3 tomadas	Oral	I/C HAPI IIb/C outros
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	I/A HAPI e DTC IIa/C outros
Treprostinil	Iniciar com 1,25 ng/Kg/min Aumentar paulatinamente até a dose máxima tolerada Ajustar dose nos retornos ambulatoriais	Contínuo	Subcutânea	IIa/B
Iloprost	2,5 a 5,0 mcg/dose	6 a 9 tomadas	Inalatória	IIa/B HAPI
Beraprost	Dose inicial 80 mcg/dia Aumentar em 80 mcg/dia/semana Dose máxima 480 mcg/dia	4 tomadas	Oral	IIb/B HAPI
Bosentan	Primeiro mês 125 mg/dia 250 mg/dia, a seguir	2 tomadas	Oral	I/A HAPI classe III e escleroderma IIa/B HAPI classe IV e escleroderma
Bosentan (uso pediátrico)	Entre 10 e 20 kg: 31,25 mg/dia, 1º mês 62,5 mg/dia, a seguir Entre 21 e 40 kg: 62,5 mg/dia, 1º mês 125 mg/dia, a seguir Acima de 40 kg: 125 mg/dia, 1º mês 250 mg/dia, a seguir	1 tomada 2 tomadas 1 tomada 2 tomadas 1 tomada 2 tomadas	Oral	
Sildenafil	60 mg/dia Aumentos graduais, se necessário, até 225 a 300 mg/dia	3 tomadas	Oral	I/A HAPI, Shunts congênitos e DTC classe III
Sildenafil (uso pediátrico)	Dose máxima publicada 3 mg/kg/dia Iniciar com 1/10 e verificar resposta	3 tomadas	Oral	
L-arginina	1,5 g/10Kg peso/dia	3 tomadas	Oral	C
Sintaxsentan	100 ou 300 mg/dia	1 tomada	Oral	?/B
Atriosseptostomia com balão				C
Transplante pulmonar				I/C

11.8. Aspectos terapêuticos da hipertensão pulmonar associada a cardiopatias congênitas

Há uma série de defeitos cardíacos congênitos potencialmente geradores de HAP se não forem corrigidos em tempo apropriado. Felizmente, graças à evolução dos procedimentos cirúrgicos e cuidados pós-operatórios, a grande maioria dos pacientes tem o seu defeito cardíaco corrigido ainda dentro dos dois primeiros anos de vida. Conforme dados do Ministério da Saúde (DATA SUS), o número de nascidos vivos no Brasil, em 1999, 2000 e 2001 foi 3.256.433, 3.205.092 e 3.106.525 respectivamente. Assumindo-se uma situação hipotética de 3.000.000 de nascidos vivos por ano, a incidência geral de cardiopatias congênitas seria em torno de 1%, com 30.000 casos esperados. Desses, cerca de 32% (9.525 casos) estariam sob risco de desenvolvimento de HAP (64). Entretanto, considerando que a grande maioria das crianças é submetida à correção da cardiopatia precocemente, o número real de casos que evoluem para HAP é muito inferior a esta cifra. Estima-se, por exemplo, que em grandes Instituições terciárias que drenam casos graves para diagnóstico e tratamento, o número de casos em acompanhamento que realmente requerem cuidados específicos, não ultrapassa 30 por ano.

11.8.1. *Manuseio da HAP associada a cardiopatias congênitas*

Embora a grande maioria das crianças com HAP associada a cardiopatias congênitas tenha o problema resolvido com a correção (cirúrgica) do defeito cardíaco, há um número pequeno de pacientes diagnosticados tardiamente, ou com persistência do quadro de HAP após a correção da cardiopatia. Essa fração, embora reduzida, requer medidas diagnósticas e terapêuticas específicas, por se tratar de doença incapacitante. Além disso, a HAP que persiste após a correção da cardiopatia subjacente, tem curso grave, diferente da doença nativa, com mortalidade próxima à observada na forma idiopática (65).

11.8.2. *Diagnóstico da HAP associada a cardiopatias congênitas*

O diagnóstico, tanto em adultos como em crianças portadores de cardiopatias congênitas, em tudo se assemelha àquele proposto em algoritmos desenvolvidos para HAP idiopática, com algumas particularidades:

1. O estudo hemodinâmico deve ser SEMPRE realizado, com objetivo de determinação do fluxo e resistência vascular pulmonar. Diferentemente da HAP idiopática, as determinações de fluxo e resistência pulmonar são feitas pelo método de Fick e não por termodiluição.

2. As provas com estímulo vasodilatador são realizadas de maneira semelhante à HAP idiopática (óxido nítrico, 10 a 20 ppm, excepcionalmente chegando a 80 ppm, por 10 min), considerando-se como resposta positiva a queda de pelo menos 20% da resistência pulmonar em relação ao valor basal. Entretanto, além do óxido nítrico e adenosina, em muitas Instituições o uso de oxigênio a 100% em circuito fechado tem sido levado a efeito rotineiramente. Sempre que possível ambos os estímulos (oxigênio e óxido nítrico) devem ser aplicados simultaneamente (66). Considerando as dificuldades envolvidas com o cálculo de resistência pulmonar pelo método de Fick, sobretudo em cardiopatias complexas, há uma série de indicadores de resposta vasodilatadora pulmonar utilizada na prática clínica, que em conjunto podem auxiliar na decisão frente a um determinado caso. Esses indicadores não se encontram amplamente padronizados em forma de consenso, mas há uma aceitação razoavelmente uniforme em diferentes instituições. Citamos alguns: a) queda na pressão diastólica arterial pulmonar, com tendência a se igualar à pressão média de capilar pulmonar; b) elevação desta última, mais de três unidades em relação ao valor basal; c) aumento do fluxo pulmonar, com relação Qp/Qs acima de 1,5 (cardiopatias tipo comunicação interventricular) ou 1,7 (comunicação interatrial) após o estímulo vasodilatador; relação Rp/Rs abaixo de 0,3 após estímulo; redução de 10% na pressão média arterial pulmonar em relação a basal, na ausência de diminuição da pressão sistêmica.

3. A indicação de biópsia pulmonar mediante toracotomia é mais freqüente que na forma idiopática da HAP (ver algoritmo a seguir), uma vez que está em questão a indicação da correção (cirúrgica) da cardiopatia e o estabelecimento do prognóstico evolutivo.

11.8.3. *Recomendações para o tratamento da HAP associada a cardiopatias congênitas*

O manuseio da HAP associada às cardiopatias congênitas é mais complexo comparado a outras modalidades de HAP, em particular por duas razões: a) a necessidade de tomada de

decisão quanto à operabilidade do defeito cardíaco e quanto a potencial reversibilidade das lesões vasculares pulmonares; b) a existência de formas de apresentação clínica grave como a síndrome de Eisenmenger, onde os pacientes estão sujeitos a uma série de complicações cardíacas, pulmonares e sistêmicas.

O algoritmo apresentado nesta seção para o manuseio da HAP associada a cardiopatias congênitas foi construído graças à colaboração de três instituições em nosso meio, que recebem e orientam um grande número de pacientes com esta modalidade de HAP. Deve ser ressaltado, entretanto, que esse algoritmo serve como orientação geral. Há muitas situações que não se enquadram nas seqüências propostas e que precisam ser analisadas individualmente.

O tratamento clínico da HAP associada a cardiopatias congênitas não se resume à prescrição de uma droga ou drogas vasodilatadoras. Há uma série de outros procedimentos e outros tipos de intervenção que devem ser considerados dependendo da situação. Entre eles podem ser citados: a) uso de anticoagulantes; b) uso de drogas inibidoras de agregabilidade plaquetária; c) controle dos níveis de ferro sérico em pacientes cianóticos; d) uso de drogas com efeito potencial sobre a remodelagem miocárdica; e) uso de beta-bloqueadores em situações específicas; f) profilaxia para endocardite infecciosa; g) controle da viscosidade sangüínea; h) controle da função renal, hipertensão arterial e outros parâmetros sistêmicos. Embora não exista um nível de recomendação estabelecido para cada uma dessas intervenções, é de aceitação geral que todas são importantes.

11.8.4. *Uso de drogas com efeito vasodilatador em HAP associada a cardiopatias congênitas*

Há poucos estudos na literatura sobre o emprego de vasodilatadores especificamente em HAP associada a cardiopatias congênitas. Em geral, pacientes com esse diagnóstico são incluídos em casuísticas mistas, juntamente com HAP idiopática ou associada a doenças do tecido conectivo (36, 40, 43, 51, 67). Vários fatores contribuem para que até o momento não se tenha um grande estudo, randomizado e controlado por placebo, para demonstrar a eficácia e segurança de drogas vasodilatadoras especificamente em HAP associada a cardiopatias congênitas. O mais importante deles, é que a heterogeneidade desta forma de HAP não é considerada. Em cardiopatias congênitas há um enorme gradiente no modo de apresentação da HAP, que vai desde um regime hipertensivo discreto, gerado por aumento de fluxo, até situações avançadas de doença vascular pulmonar associada a hipoxemia grave.

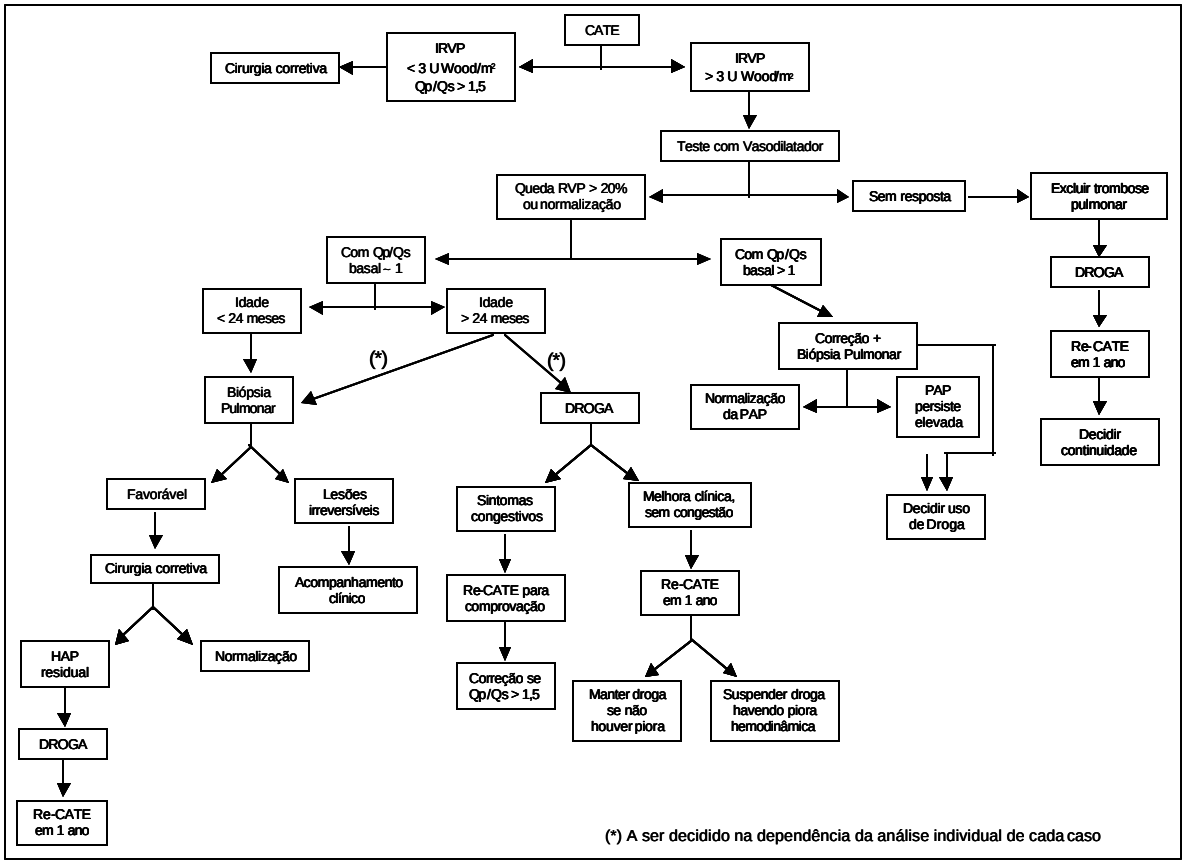
Em nossa maneira de entender, os quesitos enumerados no quadro abaixo são obrigatórios para o manuseio da HAP associada a cardiopatias, com finalidade assistencial ou de pesquisa.

Quesitos necessários para o manuseio da HAP associada a cardiopatias congênitas

1.	Equipe com experiência no manuseio de cardiopatias congênitas em todas as idades
2.	Disponibilidade de exames não invasivos realizados por pessoal especializado, em particular ecocardiograma transtorácico e esofágico
3.	Disponibilidade de laboratório de hemodinâmica habilitado para a determinação de fluxos e resistências vasculares pelo método de Fick
4.	Disponibilidade de angiotomografia de tórax
5.	Disponibilidade de laboratório clínico para determinações hematológicas e avaliação de riscos trombótico e hemorrágico
6.	Disponibilidade de equipe para atendimento de emergência durante 24 horas por dia
7.	Equipe cirúrgica com experiência demonstrada no tratamento de cardiopatias congênitas em todas as idades, incluindo adultos

Feitas essas considerações, podemos orientar a administração de drogas de acordo com as doses e vias de administração anteriormente mencionadas (quadro “Principais recursos utilizados na terapêutica da hipertensão arterial pulmonar). Além disso, o algorítmo apresentado a seguir, serve como base para o manuseio da HAP associada a cardiopatias congênitas. Entretanto, recomendamos enfaticamente que cada caso seja visto em caráter individual por equipe experiente.

Manuseio da HAP associada a cardiopatias congênitas



11.8.5. *Critérios de resposta à terapêutica vasodilatadora e questões ainda não respondidas em HAP associada a cardiopatias congênitas*

A maioria dos critérios adotados para a verificação de resposta terapêutica em portadores de HAP idiopática ou associada a doenças do tecido conectivo, não é aplicável a cardiopatias congênitas por vários motivos, entre eles: a) as variáveis hemodinâmicas, sobretudo a pressão média arterial pulmonar, podem permanecer inalteradas, mesmo em pacientes com melhora nítida na qualidade de vida; b) o teste de caminhada de seis minutos pode não ser exeqüível (nem confiável) em crianças abaixo de 8 anos; c) em crianças maiores, adolescentes e adultos, nem sempre é possível a realização do teste de caminhada de seis minutos de caráter submáximo como é recomendado, devido ao desenvolvimento de hipoxemia acentuada.

Por esses motivos, acreditamos que no futuro venhamos a ter alguma padronização baseada em parâmetros não invasivos que possam ser obtidos de maneira repetitiva ao longo do tempo. No presente momento, na nossa experiência pessoal (dados não publicados), os seguintes parâmetros merecem atenção: a) em pacientes que não apresentam insaturação durante a caminhada, o teste de seis minutos clássico (68) pode ser realizado em duas ocasiões (dias diferentes), sendo considerado o maior valor; b) para pacientes que apresentam insaturação, seria realizada uma caminhada de 6 minutos não exaustiva, procurando-se registrar a saturação periférica de oxigênio ao final da mesma, utilizando-a como parâmetro de resposta.

Referências bibliográficas

1. Naeije R, Vachiéry J. Medical therapy of pulmonary hypertension. Conventional therapies. Clin Chest Med 2001; 22:517-527.
2. Sitbon O, et al. Primary pulmonary hypertension. Current therapy. Prog Cardiovasc Dis 2002; 45:115-128.
3. Rich S, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. Chest 1998; 114: 787-792.
4. Salvaterra CG. Investigation and management of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1993; 148:1414-1417.
5. British Medical Research Council Party. Long term domiciliary oxygen therapy in hypoxaemic “cor pulmonale” complicating chronic bronchitis and emphysema. Lancet 1981; 1:681-685.
6. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. Ann Intern Med 1980; 93:391-398.
7. Rosenzweig EB, Barst RJ. Eisenmenger’s syndrome: current management. Prog Cardiovasc Dis 2002; 45:129–138.
8. Boyer JJ, et al. Effect of long-term oxygen treatment at home in children with pulmonary vascular disease. Br Heart J 1985; 55:385-390.
9. Roberts DH, et al. Oxygen therapy improves cardiac index and pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension. Chest 2001; 120:1547-1555.
10. Dorfmuller P, et al. Pathology and aspects of pathogenesis in pulmonary arterial hypertension. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2003; 20:9-19.
11. Wolf M, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. Eur Respir J 2000; 15:395-399.
12. Wagenvoort CA, Mulder PG. Thrombotic lesions in primary plexogenic arteriopathy. Similar pathogenesis or complication? Chest 1993; 103:844-849.
13. Bjornsson J, Edwards WD. Primary pulmonary hypertension: a hystopathological study of 80 cases. Mayo Clin Proc 1985; 60:16-25.
14. Fuster V, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. Circulation 1984; 70:580-587.
15. Rich S, et al. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992; 327:76-81.
16. Peacock AJ. Vasodilators in pulmonary hypertension. Thorax 1993; 48:1196-1199.
17. Rich S. Executive summary from the world symposium on primary pulmonary hypertension 1998. World Health Organization http://www.who.int/ncd/cvd/pph.htm, 1998.

18. British Cardiac Society guidelines and Medical Practice Committee. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. Heart 2001; 86(Suppl 1):11-13.
19. Galie N, Torbicki A. Pulmonary arterial hypertension: new ideas and perspectives. Heart 2001; 85:475-480.
20. Morgan JM, et al. Adenosine as a vasodilator in primary pulmonary hypertension. Circulation 1991; 84:1145-1149.
21. Schrader BJ, et al. Comparison of the effects of adenosine and nifedipine in pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 1992; 19:1060-1064.
22. Brij S, Peacock AJ. Pulmonary hypertension: its assessment and treatment. Thorax 1999; 54:S28-S32.
23. Raffy O, et al. Clinical significance of the pulmonary vasodilator response during short-term infusion of prostacyclin in primary pulmonary hypertension. Circulation 1996; 93:484-488.
24. Jolliet P, et al. Nitric oxide and prostacyclin as test agents of vasoreactivity in severe precapillary pulmonary hypertension: predictive ability and consequences on haemodynamics and gas exchange. Thorax 1997; 52:369-372.
25. Hayward CS, et al. Inhaled nitric oxide in cardiology practice. Cardiovasc Res 1999; 43:628-638.
26. Weinberger B, et al. Nitric oxide in the lung: therapeutic and cellular mechanisms of action. Pharmacol Therap 1999; 84:401-411.
27. Sitbon O, et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-chanel blockers in primary pulmonary hypertension. Eur Resp J 1998; 12:265-270.
28. Ricciardi MJ, et al. Inhaled nitric oxide in primary pulmonary hypertension: a safe and effective agent for predicting response to nifedipine. J Am Coll Cardiol 1998; 32:1068-1073.
29. Gibbs JSR, et al. Pulmonary arterial hypertension and the vasoconstritive factor: is there still a role for vasodilator testing? Eur Heart J 2003; 24:297-298.
30. Barst RJ, et al. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. Ann Intern Med 1994; 121:409-415.
31. Barst RJ, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. N Engl J Med 1996; 334:296-302.
32. Hinderliter AL, et al. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary

pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. Circulation 1997; 95:1479-1486.

33. Shapiro SM, et al. Primary pulmonary hypertension: improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion. J Am Coll Cardiol 1997; 30:343-349.
34. McLaughlin VV, et al. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1998; 338:273-277.
35. McLaughlin VV, et al. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. Circulation 2002; 106:1477-1482.
36. Simonneau G, 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; 165:800-804.
37. Hoeper MM, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. N Engl J Med 2000; 342:1866-1870.
38. Olschewski H, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med 2002; 347:322-329.
39. Nagaya N, et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 1999; 34:1188-1192.
40. Galiè N, 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.
41. Channick RN, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. Lancet 2001; 358:1119-1123.
42. Rubin LJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002; 346:896-903.
43. Barst RJ, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. Clin Pharmacol Ther 2003; 73:372-382.
44. Khotari SS, Duggal B. Chronic oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. Indian Heart J 2002; 54:404-409.
45. Sastry BK, et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension. A randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. JACC 2004; 43:1149-1153.
46. Watanabe H, et al. Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension. Clin Pharmacol Ther 2002; 71:398-402.

47. Prasad S, et al. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 2000; 343:1342–1343.
48. Michelakis E, et al. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. Circulation 2002; 105:2398-2403.
49. Wilkens H, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. Circulation 2001; 104:1218-1222.
50. Ghofrani HA, et al. Efficacy and safety of sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: results of a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension Study). American College of Chest Physicians. Presented at CHEST 2004: 70th Annual Meeting of the American College of Chest Physicians; October 23-28, 2004; Seattle, Washington.
51. Barreto AC, et al. One-year follow-up of the effects of sildenafil on pulmonary arterial hypertension and veno-occlusive disease. Braz J Med Biol Res 2005; 38:185-195.
52. Nagaya N, et al. Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:887-891.
53. Sandoval J, et al. Graded ballon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients non responsive to vasodilator treatment. J Am Coll Cardiol 1998; 32:297-304.
54. Sandoval J, et al. Atrial septostomy for pulmonary hypertension. Clin Chest Med 2001; 22:547-560.
55. Okada O, et al. Prediction of life expectancy in patients with primary pulmonary hypertension. A retrospective nationwide survey from 1980-1990. Intern Med 1999; 38:12-16.
56. Franke UF, et al. Heart-lung transplatation is the method of choice in the treatment of patients with end-stage pulmonary hypertension. Transplant Proc 2002; 34:2181-2182.
57. Franke UF, et al. Ten years experience with lung and heart-lung transplatation in primary and secondary pulmonary hypertension. Eur J Cardiothorac Surg 2000; 18:447-452.
58. Mendeloff EN, et al. Lung transplatation for pulmonary vascular disease. Ann Thorac Surg 2002; 73:209-219.
59. Conte JV, et al. Lung transplatation for primary and secondary pulmonary hypertension. Ann Thorac Surg 2001; 72:1673-1680.
60. Ueno T, et al. Bilateral sequential single lung transplatation for primary pulmonary hypertension and Eisenmenger's syndrome. Ann Thorac Surg 2000; 69:381-387.

61. Pielsticker EJ, et al. Lung and heart-lung transplant practice patterns in pulmonary hypertension centers. J Heart Lung Transplant 2001; 20:1297-1304.
62. Pereszlenyi A, et al. Bilateral lung transplatation with intra- and postoperatively prolonged ECMO support in patients with pulmonary hypertension. Eur J Cardiothorac Surg 2002; 21:858-863.
63. Galiè N, Rubin LJ, eds. Pulmonary arterial hypertension. Epidemiology, pathobiology, assessment, and therapy. JACC 2004; 43(Suppl S):1S-90S.
64. Friedman WF, ed. Proceedings of the National Heart, Lung and Blood Institute Pediatric Cardiology Workshop: Pulmonary hypertension, pediatric research.1986; 20:811-824.
65. Rosenzweig EB, Barst R. Eisenmenger's syndrome: current management. Prog Cardiovasc Dis 2002; 45:129-138.
66. Bush A. Pulmonary vascular diseases. In: Anderson R, Baker EJ, Macartney FJ, Rigby ML, Shinebourne EA, Tynan M. (eds): Paediatric Cardiology, vol. 1 2002; pp 567-592.
67. Schulze-Neick I, et al. Intravenous sildenafil is a potent pulmonary vasodilator in children with congenital heart disease. Circulation 2003; 108[suppl II]:II-167-11-173.
68. 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; 166:111-117.
69. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2004; 25:2243-2278.

12. Opções de tratamento cirúrgico da hipertensão pulmonar

Fabio Biscegli Jatene, Wanderley M. Bernardo, Rosangela Monteiro, Mário Terra Filho

Neste capítulo será dada prioridade para o tratamento cirúrgico da embolia pulmonar crônica (EPC). Nas situações agudas, a operação não é empregada a não ser em casos excepcionais, pois o tratamento clínico é o que predomina nestes casos. A embolectomia cirúrgica ou também por cateter está portanto indicada em situações de emergência, quando medidas mais conservadoras falharam. A única indicação da embolectomia é a de prevenir a morte (1).

Consideram-se portanto candidatos à embolectomia cirúrgica, pacientes com o diagnóstico confirmado de embolia pulmonar aguda maciça e que se encontram nas seguintes situações(1):

- Pacientes que requerem ressuscitação prolongada
- Pacientes que deterioram hemodinamicamente após o início do tratamento trombolítico
- Pacientes que tenham contra-indicação para o uso de trombolíticos
- Pacientes onde o uso de trombolíticos será relativamente lento para produzir benefício.

Alpert e Dalen (2), em suas observações sobre a evolução dos pacientes com EPC concluíram que a resolução do TEP ocorre nos primeiros três meses após o episódio desencadeante, representando, este período, um divisor entre os processos agudos e crônicos.

O grupo no qual não ocorre lise espontânea e não se observa a recanalização arterial é de difícil determinação, devendo significar uma pequena porcentagem do total de casos (2,3). Nesta situação, o trombo se organiza, assumindo características diferentes, mais fibrótico, passando da fase aguda para a crônica. Além disso, o trombo em situação frouxa e sem grandes aderências à parede vascular, adere-se firmemente à parede interna da artéria pulmonar. Estes trombos funcionam como obstáculos à passagem do sangue e caracterizam a cronificação do processo tromboembólico, denominada de embolia pulmonar crônica.

Para a instalação do quadro são necessárias algumas condições e uma das mais importantes é a área acometida. Em condições normais, os pulmões apresentam grande reserva anatomofuncional e apenas um pulmão é capaz de absorver todo o fluxo destinado aos dois pulmões, sem elevação da pressão arterial pulmonar. Dessa forma, quando o processo de tromboembolismo pulmonar crônico determina elevação da pressão pulmonar, o comprometimento global deverá corresponder a mais de um pulmão comprometido. Esta situação determina a elevação da pressão em território arterial pulmonar, caracterizando a hipertensão pulmonar. A evolução da doença guarda relação com o nível de pressão no território arterial pulmonar, sendo a evolução desfavorável nos pacientes com níveis pressóricos elevados. A necessidade de tratamento efetivo desta condição fez crescer o interesse por métodos cirúrgicos para resolução deste processo.

A tromboendarterectomia pulmonar consiste basicamente na retirada dos trombos, favorecendo a livre passagem do sangue pelo interior da artéria pulmonar, com conseqüente tendência à normalização da pressão arterial pulmonar. Dentre as indicações para realização desta operação está a dispnéia de difícil controle clínico ou intratável e, em termos numéricos, a hipertensão pulmonar com resistência vascular maior que 300 dyna.seg.cm-5, secundária a tromboembolismo pulmonar crônico e acessível cirurgicamente 4).

12.1. Técnica operatória

A técnica operatória empregada ainda está em desenvolvimento e há algumas dúvidas na literatura (4,5,6). O emprego da circulação extracorpórea, geralmente sob hipotermia sistêmica, possibilitou ampla abordagem das artérias pulmonares à direita e à esquerda, com reaproveitamento do sangue e ampla visão para a dissecção do trombo. A esternotomia permite acesso aos dois pulmões e a instalação da circulação extracorpórea, mas apresenta como maior desvantagem o acesso central aos vasos, impedindo a abordagem nas regiões muito periféricas. Alguns autores, no início de sua casuística, empregaram a bitoracotomia anterior (7), mas esta incisão apesar de proporcionar ótimo acesso provocava mais dor e principalmente em função disto, tal abordagem foi abandonada, passando à utilização da esternotomia, que permite bom acesso bilateral e menor agressão cirúrgica. A presença de trombos nos dois pulmões (Figura 1) ocorre em cerca de 65% dos casos, justificando a abordagem de rotina dos dois pulmões (7).

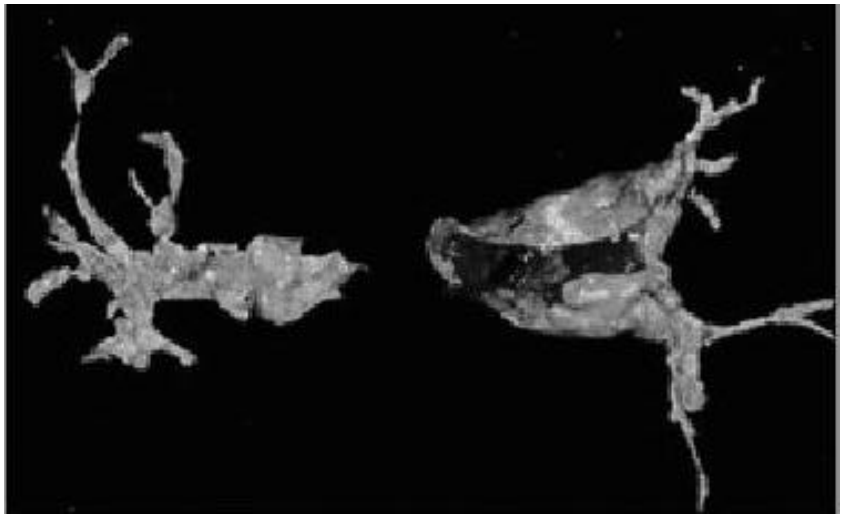


Figura 1 - Espécimes obtidos com a realização da tromboendarterectomia pulmonar. O seu aspecto assemelha-se a um molde que estaria ocupando a luz da artéria.

12.2. Evolução pós-operatória

Após a saída da sala de operação, alguns aspectos devem ser analisados. O primeiro é o comportamento imediato da gasometria, que apresenta melhora imediata (24 horas), estatisticamente significativa, nos valores do pós em relação ao pré, na PO_2 (por exemplo, de 62 para 97 mmHg), na PCO_2 (de 30 para 35 mmHg) e na saturação de oxigênio (de 89 para 97%) (7). A respeito desta melhora, Kapitan e colaboradores (8) após investigarem 9 pacientes operados observaram que a melhora foi devida à modificação da relação ventilação/perfusão e do débito cardíaco. Entretanto, alguns problemas estão descritos a partir deste momento da evolução (8,9). Dentre eles, o edema pulmonar pós-reperfusão que se caracteriza por infiltração radiológica e hipoxemia, que parece dever-se a algum mecanismo relacionado ao aumento do fluxo nas regiões pulmonares periféricas e à retirada dos trombos. Outro seria o adelgaçamento da parede arterial, ocorrido em alguns pontos, após a tromboendarterectomia e que poderia permitir um extravasamento líquido pela parede vascular alterada. Para reduzir o risco destas complicações e tornar o pós-operatório mais seguro, com menores oportunidades de complicação, Jamieson e colaboradores (4) preconizam a manutenção da intubação orotraqueal no pós-operatório, por períodos de pelo menos 24 horas, prática que temos empregado, com bons resultados.

Outro ponto interessante da evolução diz respeito à possibilidade da ocorrência de novas obstruções arteriais, quer seja por novos episódios tromboembólicos, ou por trombose local, favorecida pela superfície interna do vaso, desprovido de endotélio pós-endarterectomia. Para tanto é utilizada a anticoagulação e para o ato operatório é feita a substituição de anticoagulante oral por heparina, com a qual o paciente dirige-se à operação. A heparina é reintroduzida nas primeiras horas do pós-operatório, tão logo se reduza o nível de drenagem. Após alguns dias, com a estabilização do paciente, a heparina é substituída por anticoagulante oral, com dose acertada para ser mantida por toda a vida. O terceiro ponto controverso, diz respeito à necessidade ou não da utilização de dispositivos que visam impedir a migração de novos trombos, implantados no interior da veia cava inferior, sendo que a maioria dos autores preconizam o seu uso, acreditando reduzir a ocorrência de novos episódios tromboembólicos (10,11). Recomenda-se, a despeito da controvérsia da literatura, só operar os pacientes com este dispositivo implantado ou com algum mecanismo que reduza a possibilidade da ocorrência de novos episódios embólicos.

Com relação à evolução tardia,o que se busca com a operação é a recuperação funcional dos doentes; já que esta é uma doença não reversível pelos métodos clínicos de tratamento, e a expectativa de vida não é favorável, com sobrevida muito limitada na evolução natural (12). Analisando a classe funcional dos pacientes no pré-operatório, observa-se que 92% dos casos estão em classe funcional III ou IV e que no pós-operatório tardio nenhum paciente encontra-se nestas classes, sendo que 89% encontram-se assintomáticos e em classe funcional I e os restantes 11 % em classe II (Figura 2). Outro fato que chama à atenção é o da manutenção dos resultados a longo prazo, sem piora funcional do período pós-operatório precoce, de poucos meses, para o período tardio (7).

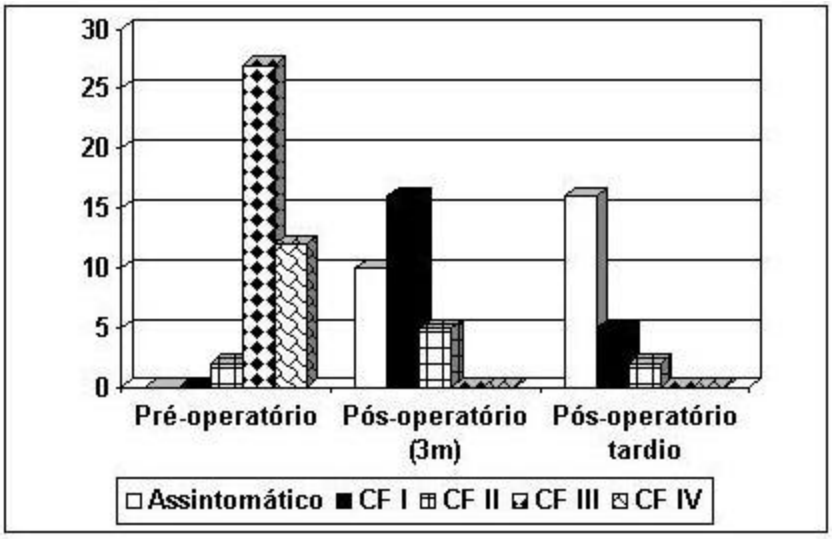


Figura 2 – Tromboendarterectomia pulmonar: representação gráfica da classe funcional. Período pré-operatório, 3 e 42 meses de evolução (pós-operatório tardio). Dados retirados da referência 7.

Em uma coorte retrospectiva, analisando-se um total de 26 pacientes por nós operados portadores de embolia pulmonar crônica, e seguidos por quase 3,5 anos, a mortalidade no pós-operatório imediato foi de 11,6% com 3 óbitos, sendo 2 conseqüentes a insuficiência respiratória (edema agudo de pulmão e broncoespasmos) e 1 devido a coagulopatia pós-transfusional. A análise da evolução tardia dos 23 pacientes restantes correspondeu a um período médio de 42 meses, durante a qual houve 1 óbito relacionado a novo episódio de tromboembolismo pulmonar. A cintilografia e a arteriografia revelaram no pós-operatório redução do acometimento lobar pulmonar (41,2% de pacientes com dois ou menos lobos comprometidos no pós contra 7,7% no pré-operatório). A ecocardiografia mostrou, em relação aos valores pré-operatórios diminuição significativa da pressão sistólica pulmonar e do diâmetro diastólico do ventrículo direito (7).

12.3. Fatores Prognósticos

Em relação aos níveis pressóricos pulmonares, chama à atenção o fato da redução pressórica, após a retirada dos trombos não ocorrer imediatamente. Este é considerado, juntamente com o edema pós-reperfusão, como um dos fatores mais relacionados a

complicações e evolução desfavorável neste grupo de doentes. A maioria dos pacientes saem da sala de operação ainda com hipertensão pulmonar e em alguns doentes esta queda é progressiva, ocorrendo ao longo de vários meses. Observa-se também que a queda não é completa e que vários pacientes mantém níveis pressóricos relativamente elevados, embora menores que os iniciais. Quando se analisam os níveis pressóricos do tronco pulmonar, nota-se que os valores médios pré-operatórios (de 54 mmHg, por exemplo) caem no pós-operatório (37 mmHg), o que leva a uma diminuição no diâmetro do ventrículo direito, conforme relatado por Dittrich e colaboradores (13). Esta queda significativa resulta em manutenção dos valores na evolução tardia. Além disso, quando os valores individuais são avaliados, segundo os critérios prognósticos de Riedel e colaboradores (12), nota-se que no pré-operatório nenhum paciente apresenta pressão média em tronco pulmonar menor do que 30 mmHg, enquanto no pós-operatório 45% são portadores de pressões inferiores a esse índice. Em relação ainda a estes mesmos critérios, no pré-operatório, 25% dos pacientes apresentam valores de pressão média de tronco pulmonar menores ou iguais a 45 mmHg, enquanto no pós-operatório 76% dos doentes têm esses valores (Figura 3) (7).

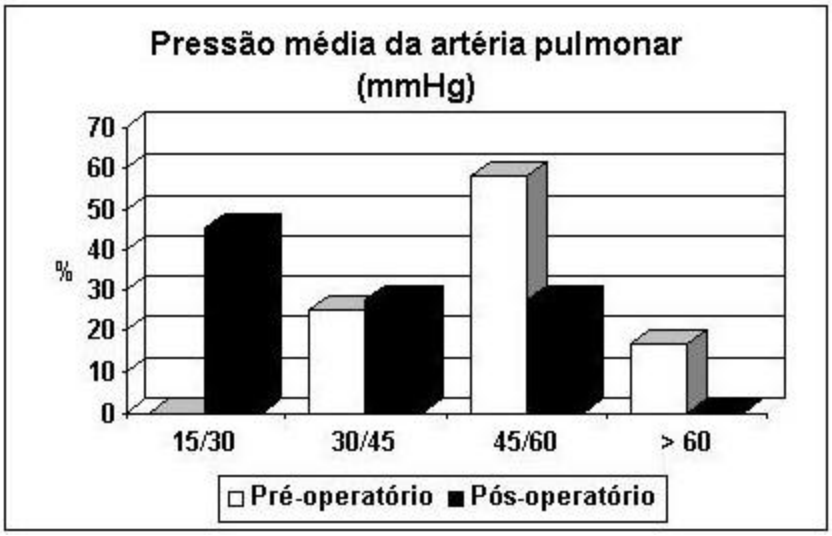


Figura 3 – Representação gráfica dos valores da pressão média em artéria pulmonar nos períodos pré e pós-operatório, de tromboendarterectomia. Dados retirados da referência 7.

Por fim, os resultados operatórios tem-se mostrado bastante favoráveis, como demonstrado por Jamieson e colaboradores (4) e outros autores (7), com risco operatório

aceitável e boa recuperação hemodinâmica e sintomática. A evolução tardia após a operação é considerada muito satisfatória, com manutenção dos resultados a longo prazo, quando comparada com a evolução natural ou com outros métodos terapêuticos. A evolução natural revela que níveis pressóricos tão altos quanto os observados são incompatíveis com sobrevida satisfatória e que a evolução ao óbito ocorre em dois a três anos. Além disto, os métodos que serviriam de opção a esta operação apresentam resultados muito inferiores, como o transplante de pulmão, que apresenta sobrevida ao redor de 40% para 5 anos de evolução, com os inconvenientes da terapêutica imunossupressora, ocorrência de complicações freqüentes como bronquiolite obliterante, entre outros (14).

Referências Bibliográficas

1. Riedel M. Acute pulmonary embolism 1: pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. Heart 2001; 85:229-240.
2. Alpert JS, Dalen JE. Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. Prog Cardiovasc Dis 1994; 36:417-422.
3. Rezende CS, Velasco IT. Tromboembolismo pulmonar, tromboembolismo venoso: doença tromboembólica. Rev Bras Med 1996; 53:863-870.
4. Jamieson SW, et al. Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29-month period. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106:116-127.
5. Daily PO, et al. Current early results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism. Eur J Cardiothorac Surg 1990; 4:117-123.
6. lversen S. Thoracic Research Scholarship 1988: Pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension at the University of California, San Diego. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 38:86-90.
7. Jatene FB, e col. Tratamento cirúrgico da hipertensão pulmonar tromboembólica. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2000; 5:640-651.
8. Kapitan KS, et al. Gas exchange in chronic thromboembolism after pulmonary thromboendarterectomy. Chest 1990; 98:14-19.
9. Hartz RS, et al. Predictors of mortality in pulmonary thromboendarterectomy. Ann Thorac Surg 1996; 62;1255-1260.
10. Monreal M, et al. Recurrent pulmonary embolism: a prospective study. Chest: 1989; 95:976-979.
11. Cimochowski GE, et al. Greenfield filter versus Mobin-Uddin umbrella: the continuing quest for the ideal method of vena caval interruption. J Thorac Cardiovasc Surg 1980; 79:358-365.
12. Riedel M, et al. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. Chest 1982; 81:151-158.
13. Dittrich HC, et al. Early changes of right heart geometry after pulmonary thromboendarterectomy. J Am Coll Cardiol 1988; 11:937-943.
14. Azarian R, et al. Coeur pulmonaire chronique postembolique: indications thérapeutiques. Arch Mal Coeur 1995; 88:1799-1805.

13. Transplante em Hipertensão Pulmonar

José J. Camargo, Gisela M.B. Meyer

Os avanços terapêuticos extraordinários observados nos últimos anos mudaram claramente o papel do transplante em hipertensão pulmonar, antes visto como única desesperadora alternativa. Atualmente as opções terapêuticas existentes para a Hipertensão Pulmonar (HP) recaem sobre três grandes grupos: 1) medidas gerais, que incluem oxigenoterapia, tratamento da insuficiência cardíaca direita e uso de anticoagulação ou agentes antiplaquetários, 2) terapia com drogas vasodilatadoras (oral ou endovenosa) e 3) opções cirúrgicas (transplante, atrioseptostomia e tromboendartectomia) em situações específicas.

No que se refere ao transplante, na última década, ocorreram mudanças conceituais em relação ao seu papel e ao momento em que deve ser cogitado, dentro do novo contexto terapêutico da HP. Essas mudanças decorreram fundamentalmente da introdução de substâncias vasodilatadoras mais potentes e eficazes (bloqueadores de canais de cálcio e prostaciclinas) e da demonstração, através de recentes estudos, de que a sobrevida destes pacientes tratados com prostaciclina endovenosa se assemelha a dos transplantados em três anos de seguimento. No US Scientific Registry do ano de 1999, os índices de sobrevida foram de 65% em um ano, 55% em 3 anos e 44% em 5 anos.

Com essas observações, o transplante pulmonar deixou de ser a indicação primária na maioria dos casos, restringindo-se, desta maneira, àqueles pacientes que falharem na resposta à medicação ou que apresentarem alguma complicação. Os critérios para seleção dos candidatos ao transplante, assemelham-se aos dos demais pacientes com outras patologias, porém, nos casos de Hipertensão Pulmonar Primária (HPP), a tentativa prévia de uso de terapia medicamentosa deve preceder a indicação de tranplante.

Num estudo desenvolvido pelo Departamento de Cirurgia da Universidade de Maryland, em 1998, num total de 42 pacientes que receberam prostaciclina para tratamento de HPP e foram avaliados para transplante, 70% saíram de lista por apresentarem melhora clínica. Naqueles que receberam prostaciclina antes da indicação de transplante, esta foi prorrogada em 94% pela melhora clínica e 93% obtiveram uma melhora funcional segundo os critérios da New York Heart Association (N.Y.H.A.). Houve melhora no débito cardíaco de 55% e diminuição na pressão arterial média pulmonar (14,3%) e na resistência vascular pulmonar (36%). Registrou-se um índice de sobrevida de um ano para pacientes transplantados, após o uso de

prostaciclina, em 88% dos casos. Ainda, em diversos centros de estudo, protocolos de uso de novas drogas no tratamento de HPP, tais como sildenafil têm sido desenvolvidos, baseados em estudos previamente realizados em animais, na tentativa de estabelecer a melhor resposta medicamentosa testando-se o uso isolado ou combinado das drogas.

Em face desses elementos, a posição atual em relação ao transplante de pulmão em hipertensão pulmonar pode ser sintetizado assim:

Indicação primária

- Pacientes com hipertensão severa que não apresentaram resposta satisfatória ao uso de vasodilatadores.
- Pacientes portadores de hipertensão pulmonar associado a um defeito cardíaco corrigível cirurgicamente (correção do defeito + transplante uni ou bilateral de pulmão)
- Candidatos ao uso de vasodilatadores, mas que por razões não médicas não têm a droga disponível.

Indicação secundária

- Pacientes que apresentam intolerância ao uso de vasodilatadores.
- Respondedores *ab initio* que deixaram de responder depois de algum tempo ao tratamento medicamentoso.

13.1. Quando colocar um paciente com HPP em lista de espera para transplante pulmonar ?

Esta é uma das questões mais difíceis, por se tratar de uma enfermidade imprevisível do ponto de vista de sobrevida, especialmente, porque muitos desses pacientes morrem subitamente, muitas vezes em conseqüência de arritmias ou de tromboembolismo pulmonar. De qualquer modo, alguns parâmetros objetivos têm sido sugeridos a fim de orientar o melhor momento para incluir o paciente em lista de espera:

- NIHA III e IV
- *Cor pulmonale* refratário ao tratamento clínico
- Débito cardíaco < 2,5 L/m2
- PAP > 80 mmHg (embora pacientes muito graves possam ter PAP baixa)
- Sat Hb venosa < 63%
- Arritmias freqüentes
- Síncope

13.2. A evolução dos conceitos sobre transplantes em Hipertensão Pulmonar

No início da década de 80, com a euforia do surgimento da ciclosporina e a conseqüente retomada dos transplantes, a idéia vigente era de que a maioria dos problemas pulmonares terminais deveriam ser resolvidos com o transplante cardiopulmonar, baseada, esta proposta, em dois conceitos que o tempo se encarregou de derrubar:

- O transplante do bloco todo substituiria também o coração de alguma maneira afetado pela hipertensão pulmonar, inevitável nas pneumopatias severas.
- A biópsia cardíaca, cuja técnica recém descrita, seduzia pela simplicidade, haveria de significar a melhor maneira de monitorizar os eventuais episódios de rejeição.

A primeira grande série descrita por Burke (1986) revelou elevada morbimortalidade e um alto índice de bronquiolite obliterante tardia (50%) que, posteriormente, compreendemos ser uma manifestação de rejeição crônica. A experiência demonstrou que as biópsias cardíacas seriadas eram de escassa utilidade, pois as rejeições pulmonares e cardíacas eram, em geral, dissociadas e ocorriam com maior freqüência nos pulmões.

A seguir, contemporaneamente à popularização do transplante isolado de pulmão, realizado com sucesso em outras patologias, surgiu um trabalho experimental (Hsieh, 1992), demonstrando que as alterações cardíacas decorrentes da hipertensão pulmonar severa e prolongada, classicamente consideradas como irreversíveis, revertiam completamente depois de poucas semanas de pressão pulmonar normalizada. Nesse trabalho, realizado em cães, a colocação de um manguito envolvendo o tronco da artéria pulmonar, e inflável a partir de um pequeno balonete subcutâneo, permitia que o fluxo na artéria pulmonar fosse progressivamente restringido, determinando um *cor pulmonale* severo. Quando o coração estava enormemente dilatado, e pretensamente irrecuperável, a desinsuflação do tal manguito, normalizando a pressão da artéria pulmonar, determinava o retorno progressivo do coração à função e configuração normais, o que se alcançava ao fim de duas a três semanas. Derrubado o mito da irreversibilidade do coração dilatado, se partiu para o transplante unilateral de pulmão, uma técnica já dominada com segurança e que se revelou capaz de restabelecer os níveis pressóricos normais na artéria pulmonar e garantir um desempenho funcional satisfatório. Do ponto de vista técnico, o transplante unilateral em hipertensão pulmonar (Figuras 1 e 2) deve ser realizado preferentemente à direita, e por duas razões principais:

- O pulmão direito por ser o maior dos pulmões, determina uma oferta funcional maior.
- A toracotomia direita oferece uma excelente via de acesso para a instalação concomitante da circulação extracorpórea, indispensável nesses casos.

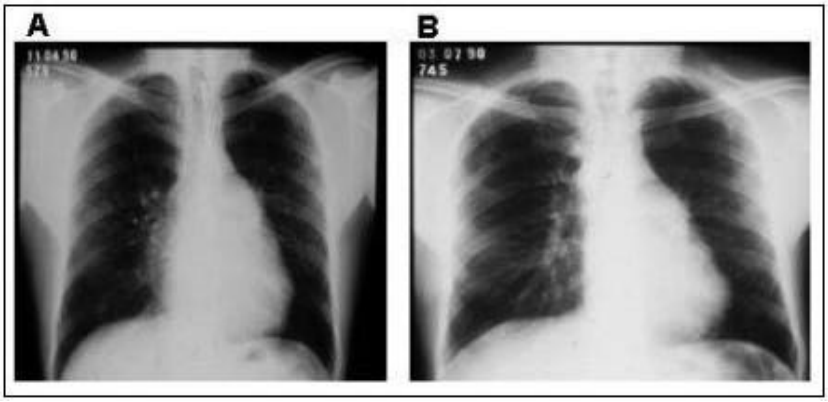


Figura 1 – A, paciente masculino, 32 anos, portador de HPP severa (PMAP=110mmHg). Sinais de aumento de cavidades direitas. B, radiograma pós-transplante de pulmão direito com recuperação da da configuração cardíaca normal.

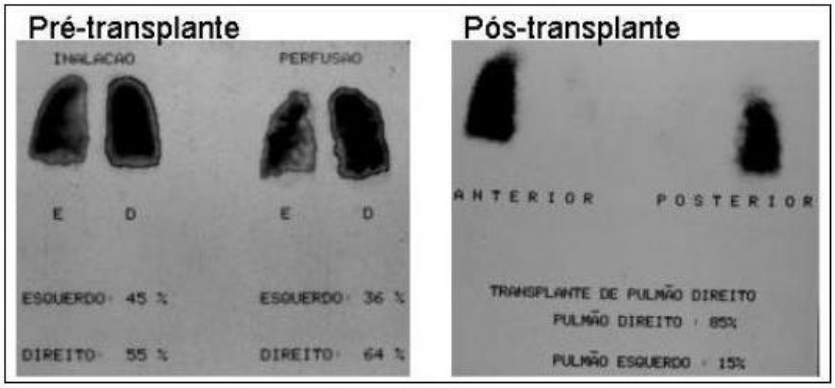


Figura 2 – Cintilografia pulmonar pré e pós-operatória de transplante unilateral direito por hipertensão pulmonar, com desvio subtotal da perfusão para o pulmão transplantado.

Sempre usando outras enfermidades como referencial, o transplante unilateral em hipertensão pulmonar revelou algumas peculiaridades desfavoráveis:

- É o transplante que exige o melhor doador quanto à condição prévia do órgão, qualidade da preservação e tempo curto de isquemia, porque imediatamente depois quase toda a volemia é transferida ao órgão transplantado, devido à grande resistência ao fluxo sangüíneo no pulmão nativo.
- Se ocorrer alguma disfunção precoce no órgão transplantado (injúria de reperfusão, edema, rejeição aguda), isso implicará em grande dessaturação, porque por mais que esses problemas acarretem dificuldades de perfusão no órgão transplantado, ele continuará recebendo a maioria do débito cardíaco devido a enorme resistência ao fluxo no pulmão nativo.
- A morbi-mortalidade operatória é maior no grupo de transplantados por hipertensão pulmonar. Isto se deve em grande parte às dificuldades de controle do sangramento, especialmente a partir de circulação brônquica exuberante e de aderências pleurais hipervascularizadas, o que ainda é agravado pela necessidade de circulação extracorpórea durante boa parte do procedimento.
- O pós-operatório é freqüentemente complicado por crises de hipertensão pulmonar, decorrente muitas vezes de estímulos banais, como por exemplo a simples aspiração do tubo traqueal. Na prevenção dessas dificuldades, medidas como curarização do paciente por 48 horas, decúbito elevado com o lado transplantado para cima, e disponibilidade de vasodilatadores como prostaciclina e óxido nítrico, são consideradas muito importantes.
- E, finalmente, por razões desconhecidas, a incidência de bronquiolite obliterante tardia é comparativamente mais freqüente neste grupo, que tem uma expectativa de vida em 5 anos, inferior a 50%.

Com essas observações, há uma tendência crescente de recomendar o transplante duplo em hipertensão pulmonar. Com isso pretendendo-se reduzir os riscos de crises de hipertensão pulmonar a partir do pulmão nativo, no pós-operatório precoce e aumentar a tolerância a perdas funcionais tardias decorrentes de eventual bronquiolite obliterante.

Não há, entretanto, unanimidade se este transplante duplo deve ser realizado com circulação extracorpórea total, com pneumonectomia bilateral e implante dos dois novos pulmões que são disponibilizados simultaneamente para a perfusão e ventilação. Alternativamente, a outra técnica é a do transplante convencional, com circulação extracorpórea

parcial e normotermia, e implante seqüencial de um e outro pulmão, com retomada da perfusão e ventilação do primeiro pulmão assim que ele é implantado. Os que defendem a primeira opção, argumentam que a perfusão simultânea dos dois pulmões reduz o risco de injúria de reperfusão a que estaria exposto um único pulmão que passasse a receber toda a volemia, até que o transplante do segundo pulmão se completasse. Por outro lado, a circulação extracorpórea total e mais prolongada implica em riscos de edema pulmonar, que também não podem ser ignorados.

Do ponto de vista técnico, ambas as abordagens utilizam a incisão transversa com secção horizontal do esterno (*clam shell incision*), uma via de acesso adequada para as anastomoses brônquicas e vasculares, com alguma dificuldade para a anastomose atrial a esquerda, especialmente em pacientes com cardiomegalias gigantes. Esta dificuldade desaparece quando se utiliza a circulação extracorpórea total, durante a qual, com o coração vazio, o átrio esquerdo pode ser tracionado para uma exposição mais ampla. Nos pacientes portadores de hipertensão pulmonar secundária a um defeito cardíaco, a recomendação também é de transplante duplo, com correção da anomalia cardíaca, sob circulação extracorpórea, na seqüência da qual os pulmões são transplantados.

Na medida em que o transplante pulmonar se afirmou como uma técnica segura e efetiva e muitas das alterações cardíacas decorrentes de hipertensão pulmonar se mostraram reversíveis, o transplante cardiopulmonar enfrentou nos últimos anos um decréscimo nas suas indicações estando atualmente restrito aos casos de defeitos cardíacos incorrigíveis cirurgicamente e associados à hipertensão pulmonar severa. O transplante cardiopulmonar pode ser realizado como um procedimento isolado, ou com a eventual utilização do coração do receptor em um outro receptor (*domino procedure*) como fazem alguns centros europeus, especialmente os ingleses.

13.3. O futuro do transplante pulmonar

O transplante de pulmão ainda enfrenta dificuldades decorrentes de rejeições comparativamente mais freqüentes do que em outros órgãos, o que tem sido atribuído ao fato de que o pulmão funciona como uma espécie de sentinela imunológico. Estes episódios de rejeição, muitas vezes insidiosos e subclínicos, têm sido utilizados para explicar o surgimento de bronquiolite obliterante tardia, a grande limitante à maior durabilidade do enxerto, e certamente a responsável por uma expectativa de vida que em cinco anos, não ultrapassa aos

50%. Por outro lado, o pulmão é o único órgão que, transplantado, continua em contato com o meio ambiente, o que o torna muito mais vulnerável às infecções oportunistas.

Além disso, os reconhecidos para-efeitos das drogas imunossupressoras, comprometem a qualidade de vida dos transplantados em geral. Neste sentido, há uma grande expectativa pelo surgimento de drogas mais efetivas e mais inócuas.

Referências bibliográficas

1. Aeba R, et al. Isolated lung transplantation for patients with Eisenmenger's syndrome. Circulation 1993; 88:II452-455.
2. Barst RJ. Recent advances in the treatment of pediatic pulmonary artery hypertension. Pediatr Clin North Am 1999; 46:331-345.
3. Burke CM, et al. Twenty-eight cases of human heart-lung transplantation. Lancet 1986; 1:517-519.
4. Chapelier A, et al. Comparative outcome of heart-lung and lung transplantation for pulmonary hypertension. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106:299-307.
5. Conte JV, et al. The influence of continuous intravenous prostacyclin therapy for primary pulmonary hypertension on the timing and outcome of transplantation. J Heart Lung Transplant 1998; 17:679-685.
6. Gammie JS, et al. Single-versus double-lung transplantation for pulmonary hypertension. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 115:397-402; discussion 402-403.
7. Hopkins WE, et al. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. J Heart Lung Transplant 1996; 15:100-105.
8. Kramer MR, et al. Clinical significance of hyperbilirubinemia in patients with pulmonary hypertension undergoing heart-lung transplantation. J Heart Lung Transplant 1991; 10:317-321.
9. Lupinetti FM, et al. Selective lung or heart-lung transplantation for pulmonary hypertension associated with congenital cardiac anomalies. Ann Thorac Surg 1994; 57:1545-1548; discussion 1549.
10. Nootens M, et al. Timing of single lung transplantation for primary pulmonary hypertension. J Heart Lung Transplant 1994; 13:276-281.
11. Pasque MK, et al. Single lung transplantation for pulmonary hypertension. Single institution experience in 34 patients. Circulation 1995; 92:2252-2258.
12. Rich S. Medical treatment of primary pulmonary hypertension: a bridge to transplantation? Am J Cardiol 1995; 75:63A -66A.
13. Trulock EP. Lung transplantation for primary pulmonary hypertension. Clin Chest Med 2001; 22 :583-593.
14. Weimann J, et al. Sildenafil is a pulmonary vasodilator in awake lambs with acute pulmonary hypertension. Anesthesiology 2000; 92:1702-1712.