

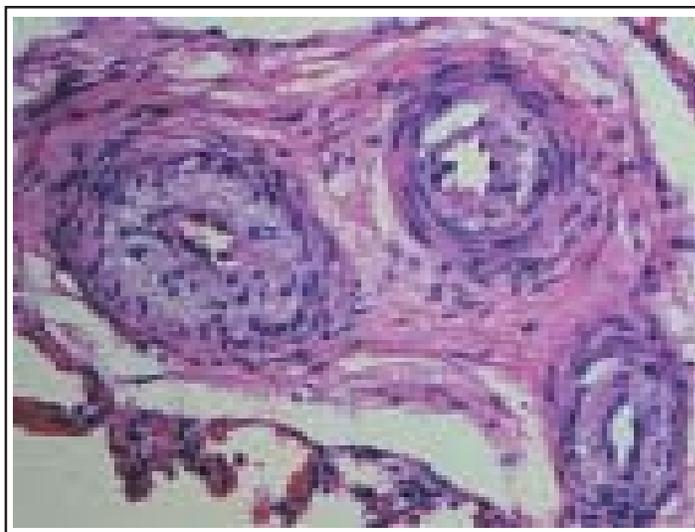
**REVISTA DA
SOCIEDADE
DE CARDIOLOGIA
DO ESTADO DE SÃO PAULO**



Volume 16 — Nº 2 — Abr/Mai/Jun de 2006

HIPERTENSÃO PULMONAR

**EDITOR CONVIDADO:
ANTONIO AUGUSTO LOPES**



Artérias pré-acinares com proliferação
intimal oclusiva e alargamento adventicial.
Coloração pela hematoxilina-eosina, objetiva 20X.

www.socesp.org.br

LIBBS

cardiovascular

REVISTA DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO

Diretoria da SOCESP

Biênio 2006/2007

Presidente:	Bráulio Luna Filho
Vice-Presidente:	Ari Timerman
Primeiro-Secretário:	Ibraim Masciarelli Pinto
Segunda-Secretária:	Ieda Biscegli Jatene
Primeiro-Tesoureiro:	João Nelson Rodrigues Branco
Segundo-Tesoureiro:	Miguel Antonio Moretti
Diretor de Publicações:	Edson Stefanini
Diretor de Regionais:	Márcio Jansen de O. Figueiredo
Diretor Científico:	Fernando Nobre
Assessor de	
Infra-estrutura:	Carlos Vicente Serrano Jr.
Assessor de Informática:	Moacyr Fernandes Godoy
Assessor de Defesa	
Profissional:	José Henrique Andrade Vila

Presidentes Regionais

ABCDM:	José Luiz Aziz
Araçatuba:	Celso Biagi
Araraquara:	José Geraldo Bonfá
Araras:	Daniel Izzet Potério
Bauru:	Christiano Roberto Campos
Botucatu:	Beatriz Bojikian Matsubara
Campinas:	Alexander Braun
Franca:	Carlos Alves Pereira
Jundiaí:	Alberando Gennari Filho
Marília:	Carlos Benedito A. Pimentel
Piracicaba:	Humberto Magno Passos
Presidente Prudente:	Luis Carlos Pontes
Ribeirão Preto:	Brasil Salim Melis
Santos:	Carlos Alberto Cyrillo Sellera
São Carlos:	José César Briganti
São José do Rio Preto:	Luis Antonio Gubolino
Sorocaba:	Luis Miguel Gaspar Henriques
Vale do Paraíba:	Maurício Garcia Lima

Editor: Edson Stefanini

Editores assistentes: Pedro Silvio Farski, Luiz Francisco Cardoso, Maria Tereza Nogueira Bombig Manzoli

Conselho Editorial

Arritmias e Eletrofisiologia:

Angelo Amato Vicenzo de Paola, Maurício Scanavacca

Cardiomiopatia:

Beatriz Bojikian Matsubara, Dirceu de Almeida

Cardiopatias Congênitas:

Ieda Biscegli Jatene, Ulisses Alexandre Croti,

Maria Virgínia Tavares Santana

Circulação Pulmonar:

Antonio Augusto Lopes, Nelson Kasinski

Cirurgia Cardiovascular:

Luiz Felipe P. Moreira, Paulo Pêgo, João Nelson R. Branco

Doença Arterial Coronária:

Edson Stefanini, Carlos V. Serrano Jr.,

Luiz Antonio Machado César, Otávio Rizzi Coelho

Doença Valvar:

Flávio Tarasoutchi, Valdir Ambósio Moisés,

Auristela Ramos

Ecocardiografia:

Benedito Carlos Maciel, Henry Abensur,

José Lázaro Andrade

Emergências Cardiovasculares:

Ari Timerman, Miguel Moretti

Ergometria e Reabilitação:

Romeu Sérgio Meneghelo, Wiliam Chalella,

Luiz Eduardo Mastrocola

Experimental:

Alexandre da Costa Pereira, Kleber Franchini

Hemodinâmica e

Cardiologia Intervencionista:

Amanda Guerra Moraes Rego Sousa,

Exedito Ribeiro da Silva, Valter Correia Lima

Hipertensão Arterial:

Dante Marcelo Artigas Giorgi, Fernando Nobre,

Rui Póvoa

Insuficiência Cardíaca Congestiva:

Fernando Bacal, João Manoel Rossi Neto,

Marcos Vinicius Simões

Medicina Nuclear:

Paola Smanio, José Soares Jr., Carlos Buchpiguel

Ressonância Magnética e

Tomografia Computadorizada:

Carlos Eduardo Rochitte, Ibraim Masciarelli Pinto

A **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo** (ISSN 0103-8559) é editada trimestralmente pela Diretoria de Publicações da SOCESP, Avenida Paulista, 2073 — Horsa I, 15º andar, cj. 1512 — CEP 01311-300 — Cerqueira César — São Paulo — SP / Tel.: (11) 3179-0044 / E-mail: socesp@socesp.org.br / Website: www.socesp.org.br
As mudanças de endereço, a solicitação de números atrasados e as cartas ao Editor deverão ser dirigidas à Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, na sede da SOCESP. É proibida a reprodução total ou parcial de quaisquer textos constantes desta edição sem autorização formal e expressa de seus editores.

Produção Gráfica: CEV - Casa Editorial Ventura / Impressão: AquaPrint Gráfica & Editora

Para pedidos de reprints, por favor contate: SOCESP — Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo /

Diretoria de Publicações / Tel.: (11) 3179-0044 / E-mail: socesp@socesp.org.br

Órgão Oficial da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo
Publicação Trimestral / Published Quarterly
Dados de Catalogação na Publicação Internacional (CIP)

Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo
São Paulo - SP, Brasil. v. 1 - 1991 -
Inclui suplementos e números especiais.
Substitui Atualização Cardiológica, 1981 - 91.

1991, **1:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A)
1992, **2:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A),
5 (supl A), 6 (supl A)
1993, **3:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A),
5 (supl A), 6 (supl A)
1994, **4:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A),
5 (supl A), 6 (supl A)
1995, **5:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A),
5 (supl A), 6 (supl A)
1996, **6:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A),
5 (supl A), 6 (supl A)
1997, **7:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A),
5 (supl A), 6 (supl A)
1998, **8:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 4 (supl A), 4 (supl B),
5 (supl A), 6 (supl A)
1999, **9:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A),
5 (supl A), 6 (supl A)
2000, **10:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A),
5 (supl A), 6 (supl A)
2001, **11:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A),
5 (supl A), 6 (supl A)
2002, **12:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A),
5 (supl A), 6 (supl A)
2003, **13:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A),
5 (supl A), 6 (supl A)
2004, **14:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A),
5 (supl A), 6 (supl A)
2005, **15:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A),
5 (supl B), 6 (supl A)
2006, **16:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B)

ISSN 0103-8559
RSCESP 72594

CDD₁₆ 616.105
NLM W1
WG100
CDU 616.1(05)

Associação Paulista de Bibliotecários / Grupo de Bibliotecários Biomédicos
Normas para catalogação de publicações nas bibliotecas especializadas.
São Paulo, Ed. Polígono, 1972.

Indexada no INDEX MEDICUS Latino Americano
Impressa no Brasil
Tiragem: 6.300 exemplares

SUMÁRIO

HIPERTENSÃO PULMONAR

EDITOR CONVIDADO: ANTONIO AUGUSTO LOPES

- iv Carta do Presidente da SOCESP e do Diretor de Publicações
- v Carta do Editor Convidado
- viii Eventos
- 63 **Hipertensão pulmonar: definição, classificação e etiopatogenia**
Definition, classification and etiology of pulmonary hypertension
Maria Virginia Tavares Santana
- 71 **Aspectos fisiopatológicos e estruturais da vasculopatia pulmonar**
Structure and pathophysiology of pulmonary vascular disease
Vera Demarchi Aiello
- 79 **Diagnóstico não-invasivo da hipertensão pulmonar**
Noninvasive assessment of pulmonary hypertension
Cyanna Valéria Leonardi Ravetti
- 87 **Hipertensão pulmonar: diagnóstico invasivo pelo cateterismo**
Pulmonary hypertension: invasive diagnosis by cardiac catheterization
Carlos A. C. Pedra
Sergio L. N. Braga
Cesar A. Esteves
Valmir F. Fontes
- 93 **Tratamento da hipertensão pulmonar**
Treatment of pulmonary hypertension
Antonio Augusto Lopes
- 102 **Hipertensão arterial pulmonar associada a cardiopatias congênitas**
Pulmonary hypertension in congenital heart disease
Célia Maria Camelo Silva
Camila Magno Sozinho
Andréia de Fátima Carvalho
- 109 **Hipertensão pulmonar na doença tromboembólica crônica**
Pulmonary hypertension in chronic thromboembolic disease
Mônica S. Lapa
Fabio B. Jatene
Mário Terra Filho
- 115 **Hipertensão arterial pulmonar nas doenças do tecido conjuntivo**
Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases
Percival Degrava Sampaio-Barros
- 120 **Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido**
Persistent pulmonary hypertension of the newborn
Jorge Yussef Afiune

Edição Anterior:

Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares

Editores Convidados:

Ari Timerman e Antonio P. Mansur

Próxima Edição*:

"Check-up" Cardiológico

Editor Convidado: Nelson Kasinski

Inflamação e Doença

Arterial Coronária

Editor Convidado: Carlos Vicente Serrano Jr.

* Na Edição de Julho / Agosto / Setembro serão publicados dois temas.

**CARTA DO
PRESIDENTE
DA SOCESP
E DO
DIRETOR DE
PUBLICAÇÕES**



*Bráulio Luna Filho
Biênio 2006/2007*

Esta é a última edição da **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo** que contempla um único tema. Sob a criteriosa coordenação do Dr. Antonio Augusto Lopes, é oferecida ao leitor uma atualíssima revisão sobre os principais tópicos relacionados à “Hipertensão Pulmonar”. A partir da próxima edição, serão apresentados dois temas desenvolvidos em cinco artigos cada um. “Chek-up Cardiológico”, coordenado pelo Dr. Nelson Kasinski, e “Inflamação e Doença Arterial Coronária”, coordenado pelo Dr. Carlos Vicente Serrano, serão os temas da edição de Julho/Agosto/Setembro.

Como o leitor poderá perceber, as principais modificações estão ocorrendo fundamentalmente na apresentação da revista. Estamos cuidando para manter o alto nível científico das revisões, que tem constituído a marca de qualidade da **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, o que foi atestado pela recente pesquisa DATA-FOLHA realizada entre cardiologistas de São Paulo.

Buscando ainda melhorar a comunicação com seus associados, a SOCESP, por meio da Diretoria de Publicações, lançou, no XXVII Congresso, que aconteceu em Campos do Jordão, o “SOCESP em Destaque”, jornal bimestral que pretende levar aos leitores do Estado de São Paulo e de fora dele as principais ações desenvolvidas pela Sociedade, além de breves comunicações científicas.

Boa leitura a todos.

*Bráulio Luna Filho
Presidente da SOCESP
Biênio 2006/2007
Edson Stefanini
Diretor de Publicações da SOCESP*

**Hipertensão Pulmonar 2006 —
De onde viemos e para onde caminhamos**

Nas últimas duas décadas, importantes modificações ocorreram no cenário da circulação pulmonar, de seus mecanismos adaptativos e de suas condições patológicas. A assim chamada hipertensão pulmonar, resultante hemodinâmica de uma série de processos vaso-oclusivos na pequena circulação, era um território habitado por fisiologistas há alguns anos. Diversos mecanismos e mediadores de vasoconstrição pulmonar foram identificados e descritos. Nesse contexto, os modelos de vasoconstrição induzida por hipoxia foram talvez os mais exaustivamente utilizados e estudados, abrangendo os níveis celular, molecular e iônico¹. Paralelamente, patologistas e biólogos envolveram-se em várias linhas de investigação devotadas à compreensão dos mecanismos celulares e moleculares implicados no processo de remodelagem vascular pulmonar. Uma dessas linhas de pesquisa voltou-se para o papel da matriz extracelular na determinação do comportamento biológico das células musculares lisas, fibroblastos e miofibroblastos, destacando a participação da elastase endovascular na deflagração de diversos eventos que culminam na proliferação celular^{2, 3}. Células, matriz, receptores, proteólise pericelular, fatores peptídeos de crescimento e várias vias de sinalização foram amplamente estudados.

A década de 1990 foi caracterizada por diversos acontecimentos, entre os quais três se destacam: 1) a preocupação com a doença chamada hipertensão pulmonar primária, com a instituição de registros de casos em âmbito tanto nacional como internacional, e o envolvimento de grande número de especialistas no assunto⁴; 2) o surgimento dos primeiros estudos randomizados, demonstrando o benefício do uso da prostaciclina (epoprostenol) endovenosa nessa doença e entidades correlatas; e 3) a constatação de que a então chamada hipertensão pulmonar primária seria uma doença geneticamente condicionada, manifesta em indivíduos predispostos sob a ação de alguns fatores desencadeantes⁵.

A partir desse momento (final do século 20 e início do 21), temos assistido a uma verdadeira avalanche de estudos, alguns locais, com pequeno número de casos, outros multicêntricos, randomizados e controlados por placebo, envolvendo casuísticas maiores, todos devotados a demonstrar a eficácia e a segurança das assim chamadas “novas drogas” para o controle da doença. Há quem considere, aqui, uma certa desaceleração dos estudos de natureza fisiopatológica, em favor de esforços na direção terapêutica, sobretudo com a entrada de grandes empresas farmacêuticas multinacionais no cenário da pesquisa clínica. Mas temos que admitir que, sem dúvida, o paciente foi o maior beneficiado. Saímos de uma era em que quase nada havia em termos de tratamento para outra em que o novo discurso envolve algoritmos diagnósticos e de manuseio, monoterapias, esquemas combinados e assim por diante. Não temos o problema resolvido, mas ganho tem sido demonstrado em termos de expectativa e qualidade de vida⁶⁻⁸.

O que temos pela frente? Nenhum de nós, especialistas, deseja recordar com saudosismo desmesurado a “era pré-tratamento”. Sabemos que se trata de uma síndrome clínica que envolve várias doenças incapacitantes, e não temos saudades da era anterior, em que pouco ou quase nada era oferecido. Mas tampouco estamos inclinados ao entusiasmo exagerado. Os novos recursos terapêuticos são de custo elevado e nenhum deles é capaz de restabelecer a normalidade. Além disso, alguém poderia, com razão, questionar o que significam, em termos de qualidade de vida, os aumentos médios de 40 a 60 metros em seis minutos de caminhada, comparados ao placebo, registrados na maioria dos ensaios clínico-terapêuticos. Se, por um lado, admitimos isso como um progresso, temos que reconhecer, por outro, que ainda há um longo caminho a percorrer. Em países em desenvolvimento, sabemos que nem mesmo esse progresso inicial consegue atingir um número expressivo de pacientes interessados, que esperam por políticas de regulamentação, enquanto amargam sua doença incapacitante e de desfecho quase sempre fatal.

Olhar com esperança a emergência de esquemas de tratamento cada vez mais eficazes e desejar que os mesmos estejam prontamente disponíveis em nosso meio é inevitável para todos nós. Paralelamente, não podemos deixar de lado o que foi e o que ainda pode vir a ser aprendido no campo fisiopatológico, pois disso depende o desenvolvimento de futuras terapias. Necessitamos de marcadores de evolução da doença e de resposta às terapias instituídas⁹⁻¹². E não podemos, de forma alguma, subestimar a importância das atitudes terapêuticas convencionais, como a anticoagulação bem aplicada e bem supervisionada^{13, 14}, enquanto aguardamos o desenvolvimento de novas terapias, sejam elas antiproliferativas, citostáticas ou dirigidas para mecanismos específicos de sinalização celular.

Esta edição da **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo** reúne capítulos que vão da fisiopatologia às mais recentes aquisições no campo terapêutico. Os colegas convidados, a quem agradecemos enfaticamente a colaboração, são especialistas no assunto e conhecedores do manuseio prático da hipertensão pulmonar. Em todas as seções, procurou-se abordar a questão à luz do que existe de mais atual na comunidade científica internacional, incluindo os últimos consensos. Os capítulos encontram-se ilustrados com algoritmos e esquemas didáticos, que facilitam a aplicação prática dos conceitos introduzidos. Estamos certos de que o leitor, seja ele generalista ou especialista, fará bom uso das informações aqui colecionadas, entendendo melhor a hipertensão pulmonar em sua diversidade de etiologias, apresentações clínicas e possibilidades terapêuticas.

*Antonio Augusto Lopes**
Editor Convidado

REFERÊNCIAS

1. Archer SL, Weir EK, Reeve HL, Michelakis E. Molecular identification of O₂ sensors and O₂-sensitive potassium channels in the pulmonary circulation. *Adv Exp Med Biol.* 2000; 475:219-40. Review.
2. Rabinovitch M. Elastase and the pathobiology of unexplained pulmonary hypertension. *Chest.* 1998;114:213S-214S.
3. Rabinovitch M. EVE and beyond, retro and prospective insights. *Am J Physiol.* 1999;277:L5-12. Review.
4. Rubin LJ, Rich S, editors. Primary pulmonary hypertension. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1997. 358 p.
5. Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Lane KB, Morgan NV, Wheeler L, et al. BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet.* 2001;68:92-102.
6. Galiè N, Rubin LJ, eds. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology, pathobiology, assessment, and therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43 Suppl:1S-90S.
7. Rubin LJ, American College of Chest Physicians. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004;126 Suppl 1:1S-92S.
8. Galiè N, Torbick A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25:2243-78.
9. Lopes AAB, Maeda NY, Bydlowski SP. Abnormalities in circulating von Willebrand factor and survival in pulmonary hypertension. *Am J Med.* 1998;105:21-6.
10. Lopes AAB, Maeda NY, Gonçalves RC, Bydlowski SP. Endothelial cell dysfunction correlates differentially with survival in primary and secondary pulmonary hypertension. *Am Heart J.* 2000;139:618-23.
11. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004;126:78S-92S.
12. Kawout SM, Horn EM, Berekashvili KK, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Barst RJ. von

-
- Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2005;128:2355-62.
13. Lopes AA. Pathophysiological basis for anticoagulant and antithrombotic therapy in pulmonary hypertension. *Cardiovasc Hematol Ag Med Chem.* 2006;4:53-50. Review.
 14. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation.* 1984;70:580-7.
-

* *Diretor da Unidade Clínica de Cardiologia Pediátrica e Cardiopatias Congênitas do Adulto – Instituto do Coração (InCor) – HC-FMUSP/Professor Livre-Docente em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.*

EVENTOS SOCESP

2006

25 a 27/5

XXVII Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

29/7 a 2/8

XV Curso Nacional de Reciclagem em Cardiologia

*Eventos sujeitos a alterações.
Confirmar data e local no “website” da SOCESP.*

Informações:

SOCESPEVENTOS

www.socesp.org.br

eventos@socesp.org.br

Tel.: (11) 3179-0044 — ramal 2

HIPERTENSÃO PULMONAR: DEFINIÇÃO, CLASSIFICAÇÃO E ETIOPATOGENIA

SANTANA MVT
Hipertensão
pulmonar: definição,
classificação e
etiopatogenia

MARIA VIRGINIA TAVARES SANTANA

Seção de Cardiopediatria – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Endereço para correspondência:

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera – CEP 04012-180 – São Paulo – SP

A hipertensão arterial pulmonar é uma doença cardiorrespiratória incapacitante, definida pela presença de pressão média arterial pulmonar > 25 mmHg em repouso ou > 30 mmHg durante o exercício, com pressão capilar pulmonar normal. Tem patobiologia multifatorial. Serão discutidos, neste artigo, a classificação vigente e os possíveis fatores envolvidos na gênese.

Palavras-chave: hipertensão arterial pulmonar, definição, classificação, etiopatogenia.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2006;2:63-70)
RSCESP (72594)-1594

DEFINIÇÃO

A hipertensão pulmonar é uma doença incapacitante, caracterizada pela elevação sustentada da pressão e da resistência arterial pulmonar, resultando em arteriopatia pulmonar, sobrecarga e disfunção ventricular direita.

A hipertensão pulmonar é doença das pequenas artérias pulmonares, com estreitamento vascular, culminando com lesões plexiformes e trombose vascular, levando a aumento progressivo da resistência vascular pulmonar. A consequência do incremento da pressão no ventrículo direito é sua falência, por inabilidade em tolerar a pós-carga. Atualmente, reconhece-se que a obstrução arterial pulmonar por proliferação e remodelamento vascular é a chave da patogênese¹. A hipertensão pulmonar é definida pela presença de pressão média arterial pulmonar > 25 mmHg em repouso ou > 30 mmHg durante o exercício, com pressão capilar pulmonar < 15 mmHg. Isso significa que a pressão sistólica pulmonar é > 40 mmHg, o que corresponde à velocidade do jato regurgitante tricúspide (Doppler-ecocardiograma) em torno de 3,0 m/s a 3,5 m/s².

Na forma idiopática, é uma doença rara, com incidência anual entre 1 e 2 casos por milhão, e afeta mulheres mais frequentemente que homens (1,7:1). Ocorre principalmente a partir da segunda década da vida, com média de idade em torno de 36,4 anos. Os pacientes apresentam-se com sintomas vagos, 18 a 24 meses antes do diagnóstico ser comprovado, quando então já apresentam importantes limitações físicas. O prognóstico é variável e depende da gravidade dos transtornos hemodinâmicos e da resposta ao tratamento com vasodilatadores, com sobrevida histórica média de dois a três anos após o diagnóstico. Pacientes com sintomas graves e falência ventricular direita tendem à evolução fatal em um ano.

A hipertensão pulmonar já foi classificada de diversas formas. Desde o 3º Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar, realizado em Veneza, na Itália, em junho de 2003, os termos hipertensão pulmonar primária e hipertensão pulmonar secundária foram abandonados. Quando o termo hipertensão pulmonar primária foi descrito por Dresdale e colaboradores³, há mais de 50 anos, caracterizava a condição na qual a vasculopatia hipertensiva existia sem causa demonstrável. Nos últi-

mos 20 anos, foi reconhecido que diversas situações ou doenças, incluindo o uso de moderadores do apetite, doenças do tecido conectivo, hipertensão porta ou infecção pelo HIV, podem estar associadas com doença vascular pulmonar, e que essas entidades compartilhavam os mesmos achados clínicos e patológicos da hipertensão pulmonar primária. Essas condições eram comumente chamadas “hipertensão pulmonar secundária”, em contraste com a forma “primária”. Como consequência, o termo hipertensão pulmonar secundária abrigava formas da doença semelhantes a hipertensão pulmonar primária, como também doenças que afetavam a circulação pulmonar venosa ou anormalidades da função ou da estrutura respiratória. Então, no encontro em Veneza, foi proposto abandonar o termo hipertensão pulmonar primária e substituí-lo por hipertensão arterial pulmonar idiopática. A Tabela 1 apresenta a nova classificação, em substituição à anterior até então vigente, denominada classificação de Evian, 1998².

ETIOPATOGENIA

Reconhece-se que a síndrome da hipertensão arterial pulmonar e suas consequências representam a resposta comum e final a uma série de fatores agressivos, provavelmente em conjunção com suscetibilidade genética. Os exatos mecanismos moleculares na patogênese da hipertensão arterial pulmonar permanecem incertos, embora, atualmente, já se conheça um pouco mais. Parece ser resultante de interações anormais levando à vasculopatia pulmonar. Mutações genéticas no receptor-2 da proteína morfogenética do osso (BMPR2, parte da superfamília do fator de crescimento transformador beta – TGF- β) resultam em transmissão familiar da hipertensão arterial pulmonar, por um gene autossômico dominante, embora com baixa penetrância (20%). Outros fatores, como endotelina, prostaciclina, óxido nítrico, serotonina e canais de cálcio, desempenham também seu papel no aparecimento da hipertensão arterial pulmonar. Superficialmente, parece que a doença é dirigida pela vasoconstrição. Atualmente, porém, acredita-se que a proliferação e o remodelamento vascular pulmonar são as forças primárias na patogênese da hipertensão pulmonar. A disfunção endotelial é o elemento-chave da manifestação fisiopatológica da doença, caracterizada por elevação prolongada da endotelina circulante, associada a reduções crônicas do óxido nítrico e da prostaglandina I₂ (PGI₂).

Superfamília TGF- β

A família TGF- β é composta de mediadores multifuncionais, incluindo o TGF- β com suas iso-

Tabela 1. Classificação de Evian, 1998.

1. Hipertensão arterial pulmonar (HAP)
 - Idiopática
 - Familiar
 - Relacionada com:
 - a) Doença vascular do tecido conectivo
 - b) Doença cardíaca congênita
 - c) Hipertensão porta
 - d) Infecção por HIV
 - e) Hipertensão por drogas e toxinas
 - f) Outras
 - HAP com importante envolvimento venoso e/ou capilar
 - Hipertensão pulmonar persistente do neonato
2. Hipertensão pulmonar por envolvimento do coração esquerdo
 - Doença cardíaca atrial ou ventricular
 - Doença valvar cardíaca
3. Hipertensão pulmonar por doença pulmonar e/ou hipoxemia
 - Doença pulmonar obstrutiva crônica
 - Doença pulmonar intersticial
 - Distúrbios do sono
 - Hipoventilação alveolar
 - Exposição crônica a altitudes elevadas
 - Anormalidades do desenvolvimento pulmonar
4. Hipertensão pulmonar por trombose crônica e/ou doença embólica
 - Obstrução tromboembólica das artérias pulmonares proximais
 - Obstrução tromboembólica das artérias pulmonares distais
 - Embolismo pulmonar (tumor, parasitas, material estranho)
5. Miscelâneas
 - Sarcoidose, histiocitose, linfangiomatoses
 - Compressão dos vasos pulmonares
 - a) Adenopatias, tumores, fibrose mediastinal

formas, a proteína morfogenética do osso (BMP), as activinas e os fatores de diferenciação e crescimento celular^{4,5}. O TGF- β tem diversas ações na grande variedade do processo patológico. Mutações no gene codificador do BMPR2 foram identificadas em 60% da hipertensão arterial pulmonar familiar e em 10% a 30% da hipertensão arterial pulmonar idiopática⁶⁻⁸. A ausência de mutação do BMPR2 em algumas famílias e na maioria dos casos esporádicos sugere que outros genes, possivelmente associados ao BMP/TGF- β , serão identificados. Além disso, mutações em outros receptores, como, por exemplo, na quinase activa-simile tipo 1 (ALK-1), foram identificadas em pacientes com hipertensão arterial pulmonar e his-

tória pessoal ou familiar de telangiectasia hemorrágica hereditária^{9,10}. Também importante é o papel potencial do TGF- β no remodelamento vascular. A superfamília TGF- β atua no endotélio vascular e nas células musculares lisas, na diferenciação e na produção da matrix, inibindo a proliferação. Admite-se, portanto, que mutações genéticas no BMPR2 sejam capazes de favorecer a proliferação de células musculares lisas. Adicionalmente, BMP2-4-7 inibem a proliferação das células musculares lisas em artérias pulmonares normais e de pacientes com hipertensão arterial pulmonar portadores de doença cardíaca congênita, mas não têm ação na supressão da proliferação celular em pacientes com hipertensão arterial pulmonar familiar ou idiopática¹¹. Uma hipótese provável é que a falência dos mecanismos inibitórios das BMP, na hipertensão arterial pulmonar familiar ou idiopática, possa contribuir para a obliteração e o remodelamento vascular presente nessa situação.

Mudanças celulares

Cada tipo de célula (endotelial, muscular lisa e fibroblasto) na parede vascular pulmonar joga um papel específico na resposta à injúria¹. O achado comum em todas as formas de remodelamento na hipertensão arterial pulmonar é a extensão distal de células musculares lisas nos vasos periféricos, normalmente não muscularizados. O achado principal na hipertensão arterial pulmonar grave é a formação de uma camada de miofibroblastos na matriz extracelular, entre o endotélio e a lâmina elástica interna chamada de neo-íntima. Em alguns experimentos animais, particularmente nos modelos hipóxicos, os fibroblastos da adventícia parecem que são as primeiras células ativadas para proliferar e sintetizar a matrix protéica, em resposta ao estímulo hipertensivo¹. O exato mecanismo responsável pela possível migração de fibroblastos permanece obscuro. Em muitas formas de hipertensão arterial pulmonar, ocorre aumento concomitante de neovascularização da “*vasa vasorum*”.

As alterações celulares incluem modificação no comportamento do endotélio, tanto do ponto de vista funcional como no sentido de estímulo à proliferação, em alguns tipos de lesões, notadamente as plexiformes. O estímulo inicial ou a injúria que resulta em proliferação endotelial anormal não são conhecidos, mas especula-se sobre o papel da hipoxia, do estresse mecânico, da inflamação e das respostas a drogas ou toxinas, com um componente de suscetibilidade genética. A injúria pode alterar não só a proliferação celular e a apoptose, mas também a função de homeostase do endotélio, incluindo o processo da coagulação e a produção de fatores de crescimento e de agentes vasoativos¹².

Em cerca de 30% das lesões plexiformes existe a participação da mutação genética de receptores da família TGF- β . Entretanto, no percentual restante tais mutações não têm influência, em contraste com abundante expressão de células endoteliais¹³. A infecção pelo herpesvírus-8 humano também pode contribuir para o crescimento de células endoteliais monoclonais, nas lesões plexiformes, em pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática¹⁴.

Os mecanismos inflamatórios têm papel significativo em alguns tipos de hipertensão pulmonar, incluindo as doenças do tecido conectivo e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Alguns pacientes com hipertensão arterial pulmonar grave e lúpus eritematoso sistêmico melhoram com terapêutica imunossupressora, enfatizando a relevância da inflamação nessa forma da doença. Aqueles com hipertensão arterial pulmonar idiopática também apresentam distúrbios imunológicos, falando a favor do possível papel da inflamação na fisiopatologia da doença¹⁵.

As lesões trombóticas e a disfunção plaquetária são potencialmente importantes no processo da hipertensão arterial pulmonar. A trombose pulmonar pode ser iniciada ou agravada por anormalidades na cascata da coagulação, nas células endoteliais ou nas plaquetas. Evidências biológicas demonstram que a coagulação intravascular é um processo contínuo na hipertensão arterial pulmonar, caracterizada por elevado nível plasmático de fibrinopeptídeo-A e dímero-D. Além disso, a atividade procoagulante e a função fibrinolítica do endotélio pulmonar estão alteradas na hipertensão arterial pulmonar. Essa disfunção estende-se com a demonstração dos níveis plasmáticos elevados do fator de von Willebrand e do inibidor tipo-1 do ativador do plasminogênio. Tem sido proposto que microtraumatismos nos vasos pulmonares resultam em superfície endotelial trombogênica com subseqüentes lesões trombóticas. Em adição ao papel trombogênico, as plaquetas contribuem para o processo vaso-oclusivo pelo armazenamento e pela liberação de substâncias vasoconstritoras, como o tromboxano A₂ e a serotonina (5 hidroxitriptamina, 5-HT). Além disso, estocam e liberam fatores de crescimento, como o PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas), o TGF- β e o VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular). Na maioria dos casos, entretanto, não está claro se a trombose e a disfunção plaquetária são causas ou conseqüências da doença¹⁶.

Canais de potássio

As lesões que ocorrem na hipertensão arterial pulmonar podem ser entendidas pela compreensão dos mecanismos de vasoconstrição pulmonar

hipóxica, embora a hipertensão arterial pulmonar envolva proliferação celular e anormalidades da apoptose¹⁷. A vasoconstrição pulmonar hipóxica é desencadeada pela inibição dos canais de potássio nas células musculares lisas das artérias pulmonares de resistência. A despolarização da membrana abre os canais de cálcio, aumentando seu conteúdo intracelular e iniciando a vasoconstrição¹⁸. Além disso, estudos com DNA têm demonstrado alterações dos genes dos canais de potássio em pulmões hipertensos¹⁹. A perda seletiva desses canais leva à despolarização das células musculares lisas das artérias pulmonares, com aumento do cálcio intracelular e, como conseqüência, vasoconstrição e proliferação celular. Não se sabe se esse comportamento dos canais de potássio é geneticamente determinado ou adquirido. Entretanto, está claro que drogas que suprimem o apetite, como a dexfenfluramina e o aminorex, inibem esses canais. O aumento da expressão dos canais de potássio deve causar vasodilatação e promover a regressão do remodelamento vascular. Drogas como o dicloroacetato e o sildenafil podem ter potencialmente esse tipo de ação.

Prostaciclina e óxido nítrico

A prostaciclina (PGI₂) é um importante vasodilatador pulmonar endógeno, atuando pela ativação do monofosfato de adenosina cíclico (AMPC). A prostaciclina inibe também a proliferação vascular de células musculares lisas e inibe a agregação plaquetária. Assim, a inibição do AMPC conseqüente à diminuição da PGI₂ leva ao aumento da agregação plaquetária, resultando em trombose e proliferação de células musculares lisas, responsáveis pelo remodelamento vascular. A síntese da prostaciclina está reduzida nas células endoteliais de pacientes com hipertensão arterial pulmonar²⁰ e a terapêutica com esse fármaco melhora a hemodinâmica, a condição clínica e a sobrevida dos pacientes com a forma grave da doença.

A ausência da resposta vasodilatadora do endotélio em pacientes com hipertensão arterial pulmonar é demonstrada pela redução da síntese do óxido nítrico. A nova estratégia terapêutica para pacientes com hipertensão arterial pulmonar consiste em aumentar a síntese de óxido nítrico (por exemplo, pela administração de L-arginina) ou de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc, por exemplo, pela inibição da fosfodiesterase-5) (Fig. 1)²¹.

Endotelina

A endotelina, potente vasoconstritor, afeta a fisiologia de múltiplos órgãos e sistemas. A circulação pulmonar desempenha papel importante, tanto na produção como na depuração da endotelina. A ação mitogênica da endotelina na camada

muscular lisa dos vasos pulmonares ocorre por meio dos dois receptores A e B (ET_A e ET_B), dependendo da localização anatômica das células. Os receptores ET_A são encontrados predominantemente nas células musculares lisas vasculares, ou seja, nas artérias pulmonares principais, e quando em contato com a endotelina promovem vasoconstrição e proliferação tanto das células musculares lisas como dos fibroblastos. Por meio dos receptores ET_A nas células musculares lisas das artérias pulmonares, a endotelina produz rápido aumento do cálcio intracelular e mantém a ativação da proteína C quinase. Os receptores ET_B são encontrados predominantemente nas células endoteliais, onde servem de mediadores para a vasodilatação. Estão também presentes nas células musculares lisas, isto é, nas artérias e arteríolas de resistência, onde promovem a vasoconstrição quando acionados pela endotelina. Existem fortes evidências de que o sistema endotelina desempenha importante papel na relação vasodilatação/vasoconstrição na hipertensão arterial pulmonar²².

Serotonina (5-hidroxi-triptamina, 5-HT)

Na hipertensão arterial pulmonar, os níveis de serotonina são elevados, enquanto o número de plaquetas, o maior repositório de serotonina, pode estar reduzido²³. A 5-HT, produzida pelas células enterocromafinas do trato gastrointestinal e neuroepiteliais pulmonares, é estocada nas plaquetas. O papel da 5-HT na gênese da hipertensão pulmonar tem sido sugerido por diversas razões^{23, 24}. A correlação entre níveis elevados de 5-HT e hipertensão arterial pulmonar foi observada em paciente com trombocitopenia congênita, caracterizada pelo defeito de estoque da 5-HT nas plaquetas. A elevação plasmática de 5-HT foi demonstrada em uma série de pacientes com hipertensão arterial pulmonar. Como isso não pôde ser corrigido com o transplante de pulmão ou com a terapêutica com epoprostenol, a elevação plasmática de 5-HT não parece ser mera conseqüência da elevação da pressão pulmonar.

Na década de 1960, foi identificada associação entre a hipertensão arterial pulmonar e o anorexígeno aminorex. Essa medicação induz a liberação da 5-HT plaquetária, aumentando seu nível plasmático. Mais recentemente, foi demonstrado que os derivados da fenfluramina aumentam o risco do desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar. Pela interação com o "transportador" da 5-HT (5-HTT), esses anorexígenos liberam essa substância das plaquetas, inibindo o reaproveitamento e aumentando, assim, o nível circulante. Isso contribui para o remodelamento vascular pulmonar, demonstrado clinicamente e em experimentos²⁴. Nas artérias pulmonares principais do ho-

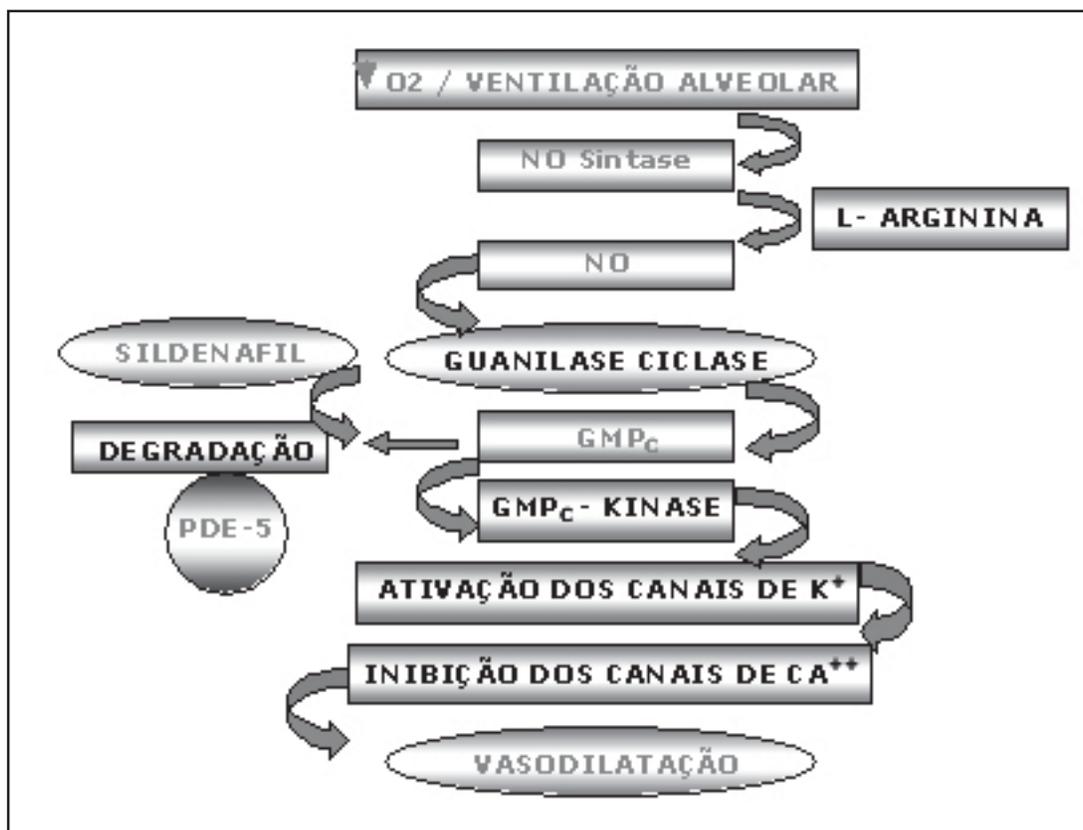


Figura 1. Esquema da ação do óxido nítrico, promovendo vasodilatação pulmonar.

mem, o receptor de 5-HT₁ tem papel indutor na contração. Investigações posteriores identificaram o 5-HT_{1B} como o mediador da contração de células musculares lisas em artérias pulmonares humanas²⁵, indicando a participação desses receptores na hipertensão arterial pulmonar. A resposta contrátil da 5-HT na circulação pulmonar de ratos é mediada pelo receptor 5-HT_{2A}, mas na hipoxia, a resposta está aumentada e é mediada pelo receptor 5-HT_{1B}. Outros receptores, como o 5-HT_{2B}, têm sido também sugeridos no mecanismo de vasoconstrição.

Existe uma ligação entre os canais de potássio e o papel da serotonina. É certo que a inibição desses canais causa liberação de serotonina em megacariócitos²⁶. Além do mais, os anorexígenos, os quais inibem o reaproveitamento da serotonina, são bloqueadores dos canais de potássio. Isso leva à hipótese de que a despolarização das plaquetas e das células musculares lisas das artérias pulmonares pode ter mecanismos semelhantes, com implicações proliferativas nestas últimas.

HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR FAMILIAL E ESPORÁDICA

A maioria dos casos de hipertensão arterial pul-

monar é esporádica, enquanto a predisposição familiar tem sido observada em aproximadamente 6% a 10% dos casos. Nessa circunstância, a doença parece ser transmitida por gene autossômico dominante, com penetrância incompleta, localizado no cromossomo 2, no braço 2q33, representando deficiência no BMPR2. Isso ocorre em 50% dos casos de hipertensão arterial pulmonar familiar e em 26% dos casos esporádicos. Como apenas 20% dos indivíduos com mutações do BMPR2 desenvolvem hipertensão arterial pulmonar, outras causas são responsáveis pelo aparecimento da doença. Assim, é necessário, para se ter idéia da prevalência, que se elabore história familiar detalhada de três gerações. Sendo positiva, 70% dos indivíduos terão mutação do BMPR2. Nos casos negativos, se o início ocorreu após os 10 anos, a probabilidade de mutação é inferior a 25%; e se ocorreu abaixo dos 10 anos, a probabilidade é inferior a 10%.

HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR POR PERSISTÊNCIA DO PADRÃO FETAL

Cerca de 80% dos casos associam-se a hipoxia perinatal, apresentando pouca resposta ao oxigênio ou a drogas vasodilatadoras, e um terço das

crianças evolui para óbito. Relaciona-se com uso materno de inibidores da síntese das prostaglandinas. A etiologia é desconhecida, embora acredite-se que haja suscetibilidade individual, genética ou adquirida, que leva a hiper-reatividade a estímulos vasoativos, com vasoespasmopulmonar. Reconhecem-se três tipos morfológicos: hipodesenvolvimento da vasculatura pulmonar; mau desenvolvimento da vasculatura pulmonar; e má adaptação funcional da vasculatura pulmonar. O hipodesenvolvimento da vasculatura pulmonar ocorre por diversas causas, como hérnia diafragmática congênita, agenesia renal e distrofia torácica asfíxiante. Do ponto de vista histopatológico, ocorre redução do número de bronquíolos, alvéolos e arteríolas, aumento da muscularização das artérias periféricas e hipertrofia da camada média. No mau desenvolvimento da vasculatura pulmonar, observa-se extensão da musculatura das artérias pré-acinares para as artérias intra-acinares, e hipertrofia da camada muscular, com obstrução ao fluxo sanguíneo. Na má adaptação funcional, há falência dos vasos pulmonares normalmente muscularizados em se dilatarem, conseqüente a acidose, hipotermia, hipoglicemia, hiper-capnia, aspiração e hemorragia pulmonar.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Fica claro, portanto, que a hipertensão arterial pulmonar tem patobiologia multifatorial e é improvável que um fator ou uma mutação genética isoladamente possam explicar todas as formas e todos os casos de hipertensão arterial pulmonar. Entretanto, a compreensão dos mecanismos que levam à hipertensão arterial pulmonar tem permitido rápido desenvolvimento de drogas que atuam minimizando ou impedindo a progressão da doença, incluindo as prostaciclina, os antagonistas dos receptores de endotelina e os inibidores da fosfodiesterase. A compreensão de caminhos adicionais que levam à hipertensão arterial pulmonar presumivelmente levará ao desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas em um futuro próximo, como a terapêutica de substituição dos canais iônicos ou a terapêutica celular, usando células precursoras da medula óssea.

Muito ainda há que se estudar e pesquisar, principalmente nos sistemas BMP2 e serotonina, assim como no gene que codifica seu transportador. Modelos animais são necessários para que se possa compreender melhor o papel do sistema BMP e a fisiologia das células endoteliais, dos fibroblastos e de outros elementos na gênese da hipertensão arterial pulmonar.

DEFINITION, CLASSIFICATION AND ETIOLOGY OF PULMONARY HYPERTENSION

MARIA VIRGINIA TAVARES SANTANA

Pulmonary hypertension is a disease of unclear etiology, characterized by mean pulmonary arterial pressures > 25 mmHg at rest or > 30 mmHg during exercise, with normal pulmonary wedge pressure. In this session, the current classification is presented, and potential inciting factors associated with the genetic predisposition are discussed.

Key words: pulmonary arterial hypertension, definition, classification, etiology, pathogenesis.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2006;2:63-70)
RSCESP (72594)-1594

REFERÊNCIAS

1. Jeffery TK, Morrell NW. Molecular and cellular basis of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2002;45:173-202.
2. Rick S, ed. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension, Evian, France, September 6-10, 1998, co-sponsored by The World Health Organization.
3. Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. Primary pulmonary hypertension clinical and hemodynamic study. *Am J Med.* 1951;11:686-701.
4. Massague J, Chen YG. Controlling TGF- β signaling. *Genes Dev.* 2000;14:627-44.
5. Shi Y, Massague J. Mechanisms of TGF- β signaling from cell membrane to nucleus. *Cell.* 2003;113:685-700.
6. Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Phillips JA 3rd, Loyd JE, et al. Heterozygous germline mutations in a TGF- β receptor, *BMPR2*, are the cause of familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet.* 2000;26:81-4.
7. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene *PPH1*) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet.* 2000;67:737-44.
8. Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, Morgan NV, Humbert M, Elliott GC, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutation of the gene encoding *BMPR-II*, a receptor member of the TGF- β family. *J Med Genet.* 2000;37:741-5.
9. Trembath R, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 2001;345:325-34.
10. Chaouat A, Coulet F, Favre C, Simonneau G, Weitzenblun E, Soubrier F, et al. Endoglin germline mutation in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax.* 2004;59:446-8.
11. Du L, Sullivan CC, Chu D, Cho AJ, Kido M, Wolf PL, et al. Signaling molecules in non familial pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2003;348:500-9.
12. Cool CD, Stewart JS, Werahera P, Miller GJ, Williams RL, Voelkel NF, et al. Three-dimensional reconstruction of pulmonary arteries in plexiform pulmonary hypertension using cell-specific markers. Evidence for a dynamic and heterogeneous process of pulmonary endothelial cell growth. *Am J Pathol.* 1999;155:411-9.
13. Yeager ME, Halley GR, Golpon HA, Voelkel NF, Tuder RM. Microsatellite instability of endothelial cell growth apoptosis genes within plexiform lesion in primary pulmonary hypertension. *Circ Res.* 2001;88:2-11.
14. Cool CD, Rai PR, Yeager ME, Hernandez-Savedra D, Serls AE, Bull TN, et al. Expression of human herpesvirus-8 in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2003;349:1113-22.
15. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp J.* 2003;22:358-63
16. Hervé P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med.* 2001;22:451-8.
17. Archer S, Rich S. Primary pulmonary hypertension: a vascular biology and translational research "work in progress". *Circulation.* 2000;102:2781-91.
18. Yuan JX, Wang J, Juhaszova M, Gaine SP, Rubin LJ. Attenuated K⁺ channel gene transcription in primary pulmonary hypertension. *Lancet.* 1998;351:726-7.
19. Geraci MW, Moore M, Gesell T, Yeager ME, Alger L, Golpon H, et al. Gene expression patterns in the lung of patients with primary pulmonary hypertension: a gene microarray analysis. *Circ Res.* 2001;88:555-62.
20. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1925-32.
21. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, Webster L, Wu XC, Lien D, et al. Long term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2003;108:2066-9.
22. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1993;328:1732-9.
23. Hervé P, Launay JM, Scrobohaci ML, Brenot F, Simonneau G, Petitpretz P, et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med.* 1995;99:249-54.
24. Maclean MR, Hervé P, Eddahibi S, Adnot S. 5-Hydroxy tryptamine and the pulmonary circulation, receptors, transporters and relevance to pulmonary arterial hypertension. *Br J Phar-*

SANTANA MVT

Hipertensão
pulmonar: definição,
classificação e
etiopatogenia

-
- macol. 2000;131:161-8.
25. Morecroft I, Heeley RP, Prentice HM, Kirk A, MacLean MR. 5-hydroxytryptamine receptors mediating contraction in human small muscular pulmonary arteries: importance of the 5-HT_{1B} receptor. *Br J Pharmacol.* 1999;128:730-4.
26. Weir EK, Reeve HL, Peterson DA, Michelakis ED, Nelson DP, Archer SL. Pulmonary vasoconstriction, oxygen sensing, and the role of ion channels. Thomas A. Neff lecture. *Chest.* 1998;114:175-225.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E ESTRUTURAIS DA VASCULOPATIA PULMONAR

AIELLO VD
Aspectos
fisiopatológicos e
estruturais da
vasculopatia pulmonar

VERA DEMARCHI AIELLO

Laboratório de Anatomia Patológica – Instituto do Coração (InCor) – HC-FMUSP

Endereço para correspondência:

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – CEP 05403-000 – São Paulo – SP

A patogenia da doença vascular pulmonar é multifatorial, sendo o produto da interação de aspectos genéticos, celulares e moleculares, que são individuais, com fatores externos de risco, como a exposição a estímulos injuriantes diversos. O remodelamento da circulação pulmonar compreende alterações nas células das três túnicas arteriais (íntima, média e adventícia), que culminam com proliferação celular e oclusão da luz vascular. Outros elementos participam do processo, como células inflamatórias e plaquetas, que liberam substâncias promotoras de proliferação celular e com ação no tônus vascular. As células endoteliais têm papel-chave no processo patogenético, apresentando disfunção que interfere na homeostase vascular. A trombose é também um fator importante na evolução das lesões morfológicas. Dentre as substâncias que influenciam o remodelamento, muitas são produzidas pelas próprias células da parede (como endotelina, prostaciclina, etc.) e outras têm receptores nos diferentes tipos celulares. Contrapõe-se à proliferação celular induzida por fatores de crescimento (fator de crescimento derivado das plaquetas – PDGF e fator de crescimento do endotélio vascular – VEGF) e facilitada por enzimas que degradam a matriz extracelular, o mecanismo de apoptose ou a morte celular programada.

Palavras-chave: hipertensão pulmonar, patogenia, fatores de crescimento, apoptose.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2006;2:71-8)
RSCESP (72594)-1595

INTRODUÇÃO

O entendimento dos mecanismos envolvidos na manutenção da pressão elevada na árvore vascular pulmonar apresentou grande avanço nas últimas décadas, tendo papel fundamental no desenvolvimento de novas drogas e medidas terapêuticas para o controle da doença. Admite-se hoje que a hipertensão pulmonar seja uma doença de causa multifatorial, com aspectos de ordem genética, molecular e celular. Além disso, a exposição a fatores de risco externos, como drogas e agentes infecciosos, pode levar, nos indivíduos suscetíveis, ao desencadeamento e à evolução acelerada das lesões morfológicas. Além das células da própria

parede vascular, outros elementos, como células inflamatórias e plaquetas, interagindo com as primeiras, têm papel fundamental na fisiopatologia da hipertensão pulmonar e no chamado remodelamento vascular, como será visto a seguir.

MORFOLOGIA

Estrutura normal dos vasos pulmonares

Artérias e veias apresentam, em geral, três camadas ou túnicas: a íntima, constituída por uma única camada de células endoteliais repousando em delicada rede de tecido conjuntivo; a média, constituída principalmente por células musculares lisas e por variável número de lâminas elásti-

cas; e a adventícia, composta por fibroblastos imersos em matriz de colágeno e fibras elásticas.

A unidade funcional do pulmão é o ácino pulmonar, representado pelos ductos e sacos alveolares supridos pelos bronquíolos terminais. Artérias pulmonares pré-acinares são consideradas os vasos de resistência do pulmão, aquelas que respondem primeiramente a estímulos vasoconstritores, como, por exemplo, hipoxia. As artérias intra-acinares dão origem aos capilares alveolares, onde ocorrem as trocas gasosas. As vênulas pulmonares convergem para veias, que correm nos septos interlobulares, e os vasos linfáticos aparecem em grande número abaixo da pleura e em uma fina rede intersticial.

O tronco pulmonar e as artérias pulmonares até a sétima geração têm estrutura elástica, ou seja, demonstram múltiplas lâminas elásticas paralelas na túnica média. As artérias periféricas são ditas musculares, apresentando apenas duas lâminas elásticas, as limitantes interna e externa. Nas arteríolas as lâminas elásticas são interrompidas e nas vênulas e veias não existe a limitante elástica externa. Os capilares apresentam parede muito simples, constituída apenas por células endoteliais em camada única, aparecendo focalmente pericitos, que são células com capacidade contrátil e que podem se diferenciar em células musculares lisas.

Remodelamento da árvore vascular pulmonar

O chamado “remodelamento” vascular pulmonar compreende, independentemente de sua causa, uma série de alterações morfológicas, que comprometem as três camadas da parede vascular. Existem algumas particularidades, principalmente quando o processo acomete crianças, pois o leito vascular ainda não alcançou o pleno desenvolvimento “fisiológico”.

Remodelamento fisiológico

Ao nascimento, a estrutura dos vasos pulmonares é diferente da encontrada em adultos¹. As artérias pré-acinares em geral são completamente muscularizadas, mas não as intra-acinares. Além disso, o recém-nascido mantém por algumas semanas um estado de vasoconstrição nas artérias pré-acinares. O primeiro estímulo ao relaxamento arterial e, portanto, à queda da resistência vascular pulmonar ao nascimento se dá com o aumento da oxigenação do sangue logo nos primeiros movimentos respiratórios.

Outra característica do leito vascular pulmonar imaturo é uma proporção menor de artérias em relação ao número total de alvéolos. Essa proporção é de aproximadamente 20 alvéolos para uma artéria ao nascimento e de 10 alvéolos para cada artéria no adulto².

O desenvolvimento fisiológico da árvore arte-

rial pulmonar compreende não apenas o relaxamento dos vasos de resistência, mas a muscularização progressiva das arteríolas intra-acinares e o aumento numérico de vasos. Esse processo em geral é completado por volta dos 5 anos de vida em humanos.

Remodelamento patológico

Pode-se dizer que a obstrução arterial consequente à proliferação celular é a marca patogênica da hipertensão pulmonar (Fig. 1). Como já citado, o processo de remodelamento envolve células das três túnicas arteriais. Cada tipo celular tem um papel diferente e específico na resposta ao estímulo injuriante. Paralelamente à muscularização distal de arteríolas intra-acinares, ocorre a hipertrofia da túnica média e a formação de uma camada neo-íntima (Fig. 2). Esta acaba por obstruir a luz do vaso às custas da proliferação dos chamados miofibroblastos, que são células pouco diferenciadas derivadas de células musculares migradas a partir da túnica média, e da deposição de matriz extracelular (colágeno, elástica, proteoglicanos) sintetizada pelas mesmas células³.

As chamadas lesões complexas também aparecem e são caracterizadas por acentuada dilatação arterial e pela presença de plexos vasculares em seu interior (lesões plexiformes) (Fig. 3) ou ao seu redor (lesões angiomatóides). A proliferação de células endoteliais é uma característica nessas lesões. Arterites com necrose fibrinóide da parede são raramente observadas, mas particularmente acompanham casos com lesões complexas.

Quando o remodelamento incide em leito vascular imaturo, a primeira manifestação é a muscularização acelerada dos vasos intra-acinares. Além disso, na criança com hipertensão pulmonar ocorre comprometimento do crescimento numérico normal de arteríolas e a proporção entre alvéolos e artérias não atinge os níveis normais, a não ser que o estímulo injuriante seja removido, como é o caso das cardiopatias congênitas que cursam com hiperfluxo pulmonar e que são corrigidas em tempo adequado.

Em modelos de hipertensão pulmonar em que a hipoxia é o fator desencadeante, a participação da camada adventícia é exuberante⁴. Todavia, espessamento da adventícia ocorre em hipertensão pulmonar de outras causas e parece acompanhar proporcionalmente o aumento de espessura da túnica média, o que indica inter-relação entre as camadas da parede arterial⁵.

O acometimento das veias na hipertensão pulmonar pode ocorrer, primariamente, na chamada venopatia oclusiva (conhecida no passado como doença veno-oclusiva) (Fig. 4), secundariamente às lesões obstrutivas do coração esquerdo ou em associação com estados de hiperfluxo pulmonar.

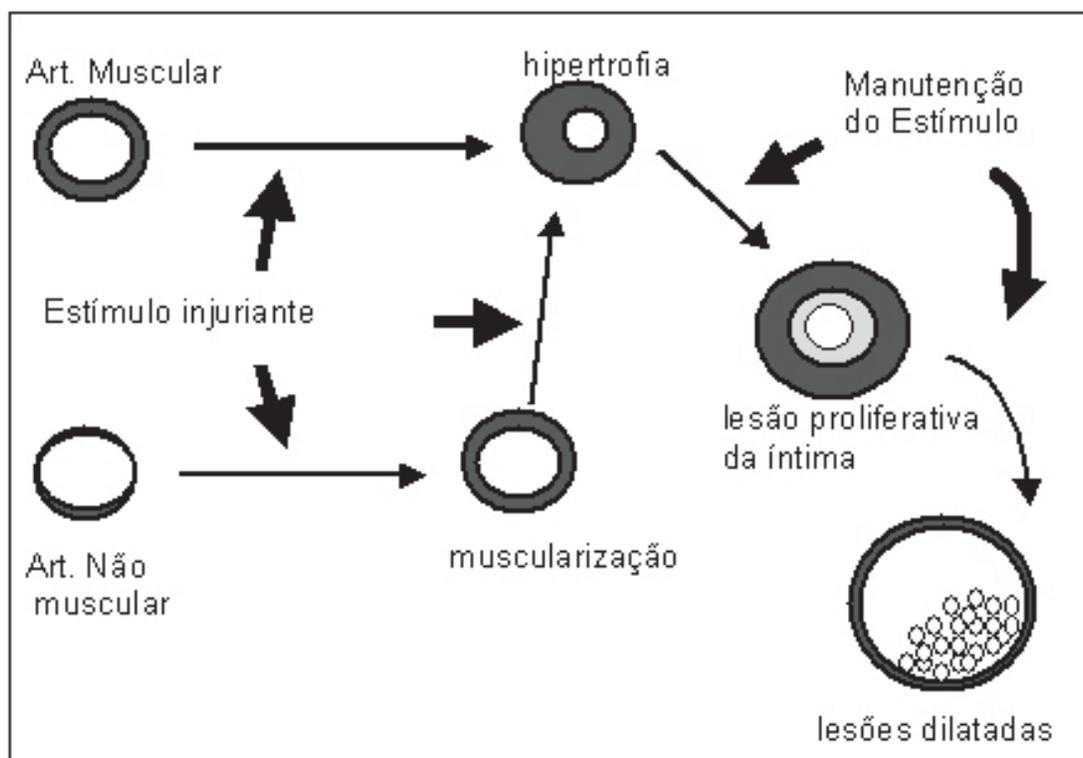
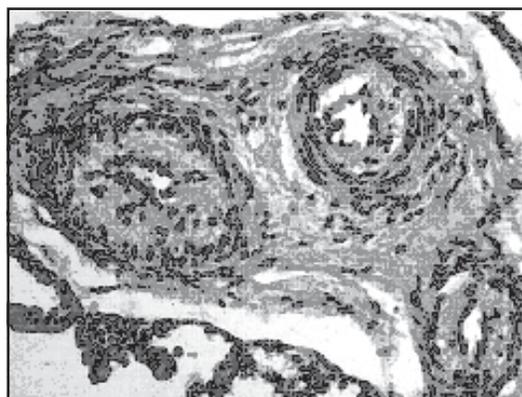


Figura 1. Esquema representativo do remodelamento vascular na hipertensão pulmonar.

Figura 2. Artérias pré-acinares com proliferação intimal oclusiva e alargamento adventicial. Coloração pela hematoxilina-eosina, objetiva 20X.



A lesão morfológica na venopatia oclusiva é uma oclusão da luz de veias interlobulares por fibrose acelular e deposição de fibras elásticas na túnica íntima. O parênquima pulmonar demonstra congestão exuberante e até fibrose intersticial⁶. O comprometimento do território arterial é secundário à obstrução venosa.

Também é considerada uma lesão complexa da hipertensão pulmonar aquela conhecida como microvasculopatia pulmonar (anteriormente denominada hemangiomatose capilar pulmonar) (Fig. 5). Caracteriza-se pela presença de infiltração dos septos alveolares e do interstício pulmonar por aglomerados de pequenos capilares dilatados, com distribuição focal no pulmão.

Trombose de ramos arteriais de diferentes calibres são achados relativamente freqüentes na doença vascular pulmonar. Excetuando-se os casos nos quais a causa da doença é o tromboembolismo crônico, e em que esse achado é a marca

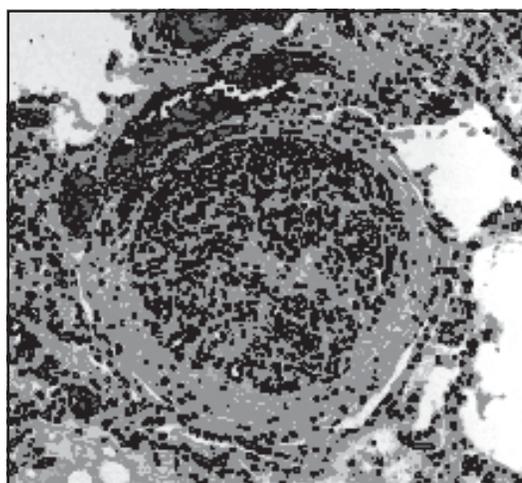


Figura 3. Fotomicrografia de lesão complexa (plexiforme) em artéria pulmonar periférica. Coloração pela hematoxilina-eosina, objetiva 20X.

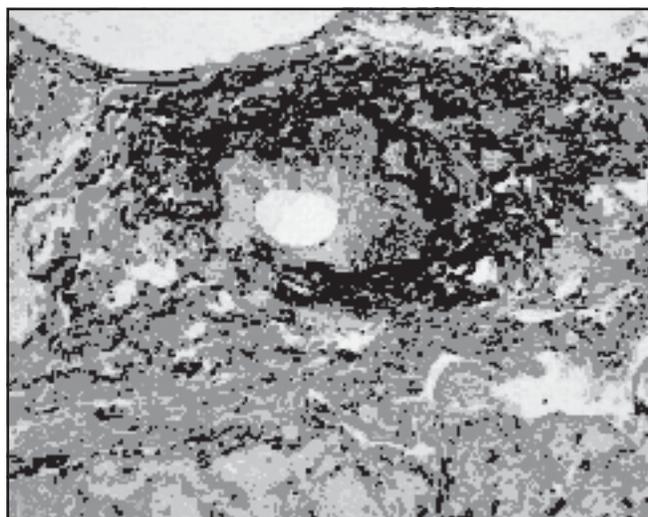


Figura 4. Veia pulmonar ocluída por fibrose intimal, mostrando desorganização e proliferação de fibras elásticas (em preto). Coloração pela técnica de Muller para fibras elásticas, objetiva 40X.

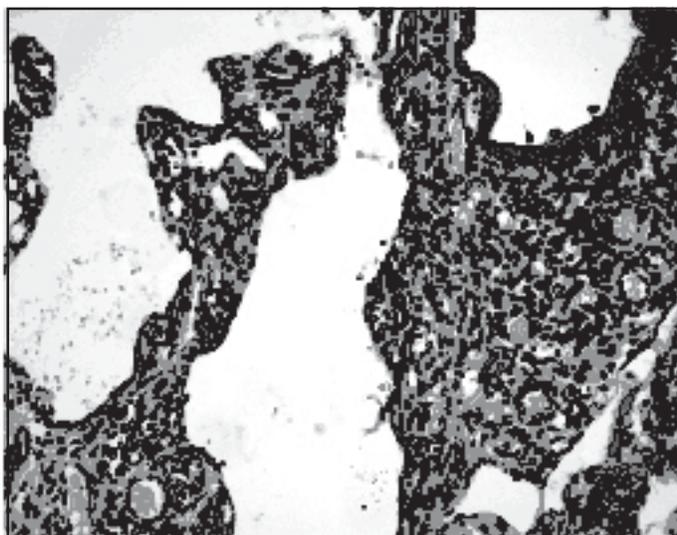


Figura 5. Múltiplos pequenos vasos infiltrando o parênquima pulmonar e a parede de um bronquíolo (metade direita e canto superior direito), em caso de microvasculopatia pulmonar. Coloração pela hematoxilina-eosina, objetiva 40X.

histológica da doença, podem ser observadas trombose recentes ou organizadas em pequenos ramos periféricos.

Resumindo, do ponto de vista morfológico, na doença vascular pulmonar oclusiva podem ser encontradas as lesões que constam da Tabela 1.

PATOGENIA

Mecanismos celulares

Células endoteliais

Principais constituintes da camada íntima vascular, as células endoteliais são muito mais do que mera “barreira” entre a circulação e a parede vascular. Sua disfunção é considerada um elemento-chave no desenvolvimento da doença vascular. Submetidas a estímulos hemodinâmicos (“shear stress”), hipoxia, drogas ou toxinas, e inflamação,

essas células respondem com a produção de substâncias mediadoras do remodelamento vascular como um todo, como fatores de crescimento e substâncias vasoativas que interferem no tônus da parede. Tais substâncias atuam de forma tanto autócrina (sobre as próprias células endoteliais) como parácrina (sobre as células vizinhas da parede arterial). Como participam normalmente dos processos de coagulação, pela síntese e estocagem do fator de von Willebrand, as células endoteliais têm também função fundamental no equilíbrio entre pró-coagulação e fibrinólise⁷. Além disso, estão envolvidas no aparecimento das lesões plexiformes, por meio de proliferação monoclonal⁸.

Células musculares lisas e fibroblastos

Células musculares lisas são o principal componente da túnica média dos vasos e participam do remodelamento vascular tanto fisiológico como

Tabela 1. Tipos de lesão morfológica na hipertensão pulmonar.

Lesão principal	Aspecto morfológico
a) Arteriopatia	Hipertrofia isolada da túnica média Hipertrofia da túnica média e lesões proliferativas da íntima Hipertrofia da túnica média e lesões complexas (plexiformes/dilatadas) Arterites Tromboses (recentes, organizadas, recanalizadas)
b) Venopatia oclusiva	Oclusão intimal de veias e vênulas por fibrose Arteriopatia coexistindo ou não Congestão parenquimatosa com fibrose
c) Microvasculopatia	Proliferação localizada de capilares no interstício pulmonar Congestão parenquimatosa e oclusão da luz de veias

patológico.

A primeira resposta ao estímulo desencadeante é a hipertrofia da túnica média, às custas de proliferação celular e deposição de proteínas da matriz extracelular. Além disso, uma mudança no fenótipo de algumas das células musculares lisas permite que elas migrem por meio da fragmentação das lâminas elásticas e proliferem abaixo do endotélio, para constituir a neo-íntima.

Essas células modificadas são os miofibroblastos, que têm grande capacidade secretora. Nesse processo, a participação de fatores de crescimento e de enzimas que degradam elastina e outras proteínas da matriz (metaloproteinases) tem papel fundamental⁹. Foi demonstrada a fragmentação da lâmina elástica interna, principalmente em artérias com lesões proliferativas oclusivas da íntima¹⁰.

A degradação da matriz extracelular, por sua vez, ativa alguns fatores de crescimento, resultando em mais proliferação e síntese protéica. Esse é o mecanismo que resulta em espessamento luminal progressivo.

Os fibroblastos são células normalmente presentes na túnica adventícia e também participam do remodelamento dos vasos. O aumento dessa camada causa redução da complacência vascular e, portanto, uma arteriopatia restritiva.

Células inflamatórias

Embora a inflamação da parede arterial não esteja sistematicamente presente em todos os casos de hipertensão pulmonar, esse achado não chega a ser considerado uma raridade nessa doença. Há importantes evidências de que a inflamação

tenha papel patogênico importante na vasculopatia da hipertensão pulmonar, particularmente em indivíduos com doenças do tecido conjuntivo e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.¹¹

Admite-se que as células inflamatórias possam liberar substâncias que participam do remodelamento vascular, como vasoconstritores e citocinas. Essa hipótese é corroborada pela descrição



Figura 6. Fotomicrografia de artéria intra-acinar com inflamação na parede. O corte histológico foi submetido a reação de imuno-histoquímica para marcação de macrófagos. Objetiva 40X.

de infiltrados perivasculares compostos por macrófagos e linfócitos (T e B) em lesões plexiformes¹². Em lesões secundárias a hiperfluxo pulmonar também foi descrita maior densidade de macrófagos adventíciais, corroborando a mesma hipótese (Fig. 6).¹³

Plaquetas

Aparentemente a formação de trombose “in

situ” nas artérias periféricas é um processo contínuo na hipertensão pulmonar de diversas etiologias. Uma vez que a função endotelial se encontra alterada, a interação com as plaquetas circulantes se faz no sentido pró-coagulante. Níveis plasmáticos elevados do fator de von Willebrand foram descritos na doença, sugerindo hiperatividade endotelial em favor da adesão plaquetária¹⁴. Além disso, as plaquetas liberam substâncias que têm atividade vasoativa e mitogênica para as células da parede arterial, tais como serotonina, tromboxano A₂, fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e fator de crescimento tumoral beta (TGF-β), que, em última análise, contribuem para o processo de remodelamento vascular.

Mecanismos moleculares

Embora muitas das substâncias que serão abordadas a seguir tenham mais de um tipo de ação no processo de remodelamento vascular, optou-se por dividi-las didaticamente como aquelas que atuam no tônus dos vasos e aquelas que atuam na proliferação celular.

Substâncias que atuam no tônus vascular

Muitas dessas substâncias são produzidas pelas células endoteliais, outras têm receptores nas células musculares lisas da túnica média. Entre as principais, destacam-se o óxido nítrico, a prostaciclina, a endotelina-1, o peptídeo vasoativo intestinal e a serotonina¹⁵.

O óxido nítrico tem síntese reduzida nos indivíduos com hipertensão pulmonar. A vasodilatação desencadeada pela sua produção se faz por meio da ativação da enzima guanilato-ciclase, que, por sua vez, sintetiza o GMP cíclico, um ativador dos canais de potássio e inibidor dos canais de cálcio das células musculares lisas. A degradação do GMP cíclico é regulada pela enzima fosfodiesterase-5, e um dos principais agentes terapêuticos disponíveis nos dias de hoje tem ação sobre esta última enzima.

A prostaciclina também tem ação vasodilatadora e importante papel na inibição da proliferação celular e na diminuição da agregação plaquetária.

A ação vasodilatadora do peptídeo vasoativo intestinal ocorre tanto na circulação sistêmica como na pulmonar. A maior expressão de seus receptores em células musculares lisas de artérias pulmonares de indivíduos com hipertensão pulmonar idiopática talvez reflita sua deficiência nessa doença.

Uma substância que apresenta tanto efeito mitogênico como vasoconstritor é a endotelina-1, produzida pelo endotélio e pelas células epiteliais brônquicas. A vasoconstrição deriva do aumento sustentado do cálcio intracelular mediado por ela.

Aumento dos níveis circulantes de endotelina-1 tem sido documentado em humanos e animais com hipertensão pulmonar¹⁶. Além disso, a expressão do gene do receptor de endotelina está aumentada em pulmões hipóxicos. Já a ação proliferativa é dependente de seu receptor A (ET_A) sobre as células musculares lisas. Antagonistas da endotelina também constituem-se em arma terapêutica importante na hipertensão pulmonar.

A 5-hidroxitriptamina ou serotonina mostra níveis circulantes elevados e níveis plaquetários baixos na hipertensão pulmonar idiopática. É tida como um importante fator na patogênese da doença, atuando tanto como vasoconstritor como facilitando o remodelamento vascular. Particularmente nas formas de hipertensão pulmonar associadas à ingestão de drogas anorexígenas, como a fenfluramina e a fentermina, parece ocorrer aumento da liberação plaquetária da serotonina¹⁵. Experimentalmente, o tratamento de animais com serotonina potencializa o efeito da hipoxia no remodelamento vascular pulmonar¹⁷.

O tônus das células musculares lisas das artérias pulmonares de resistência e conseqüentemente a pressão arterial pulmonar dependem também de um balanço entre a regulação dos canais de sódio e potássio. Inibição da atividade dos mesmos ou mesmo perda numérica são descritas em células musculares lisas arteriais de humanos com hipertensão pulmonar idiopática¹⁸ e em animais com hipertensão induzida por hipoxia. Com isso, ocorre despolarização da membrana celular, o que facilita o transporte intracelular de cálcio, iniciando a vasoconstrição.

Substâncias que atuam no remodelamento/proliferação celular

1) Superfamília do TGF-β

Compreende substâncias que têm diferentes papéis em uma variedade de processos fisiológicos, entre eles ativação de enzimas proteolíticas, diferenciação celular, inibição e estimulação da proliferação celular, inibição da apoptose, depósito de proteínas da matriz extracelular, e quimiotaxia¹⁵. Tais substâncias são representadas por isoformas do TGF-β (β1-3), as BMPs (“bone morphogenetic proteins”), fatores de crescimento e diferenciação.

Estudos genéticos moleculares demonstraram mutações em um receptor da superfamília TGF-β, mais especificamente do receptor 2 da BMP (BMPR-II), em grande porcentagem de casos de hipertensão pulmonar familiar e em alguns pacientes com hipertensão idiopática. Enquanto a ativação desse receptor leva à supressão da proliferação celular e à indução de apoptose, sua inibição tem efeito contrário. A expressão da BMPR-II encontra-se bastante reduzida nos indivíduos

portadores da mutação. Por meio de imuno-histoquímica e hibridização “in situ”, verificou-se que o BMPR-II está presente predominantemente no endotélio vascular, em macrófagos e células musculares lisas¹⁹.

A família do TGF- β pode promover ou inibir a proliferação celular, dependendo do contexto. Enquanto em células normais observa-se efeito inibitório, em células musculares lisas de artérias pulmonares de pacientes com hipertensão pulmonar idiopática essas proteínas causam aumento da proliferação²⁰.

2) Fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e outros fatores de crescimento

Acredita-se que o VEGF seja fundamental para a manutenção e para a sobrevivência do endotélio. Na hipertensão pulmonar, foi demonstrada expressão aumentada de VEGF em lesões plexiformes²¹. Das isoformas A e B do VEGF, a primeira aparentemente tem efeito protetor e a segunda induz ao remodelamento vascular²².

Outros fatores de crescimento, como, por exemplo, o PDGF, o “basic fibroblast growth factor” (FGF) e o fator de crescimento similar à insulina, têm sido investigados e parecem ter papel na proliferação celular que acontece no processo de remodelamento vascular.

3) Inibidores da caspase

Como em todos os processos fisiológicos e patológicos que envolvem proliferação celular, também no remodelamento vascular pulmonar está presente o mecanismo da apoptose ou morte celular programada. É o balanço efetivo entre proliferação e apoptose que vai determinar a extensão do remodelamento vascular. As caspases são enzimas que iniciam a clivagem do DNA da célula que vai ingressar no processo de apoptose. Seus inibidores são, portanto, considerados contrários ao processo de morte celular, desviando o pêndulo para o lado da proliferação celular descontrolada²³.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como pôde ser observado, múltiplos processos, tipos celulares e substâncias estão envolvidos na patogenia da doença vascular pulmonar. Se ainda forem incluídas a predisposição genética e a exposição a fatores de risco, conclui-se que a hipertensão pulmonar não é uma doença única e uniforme quanto à resposta terapêutica ou à evolução. Dessa forma, o tratamento dos pacientes, com base no conhecimento dos mecanismos da doença, dependerá de particularidades individuais e da etiologia do processo, quando conhecida.

STRUCTURE AND PATHOPHYSIOLOGY OF PULMONARY VASCULAR DISEASE

VERA DEMARCHI AIELLO

The vascular lesions of pulmonary arterial hypertension have a multifactorial pathogenesis, and are the result of the interaction between genetic, molecular and cellular factors with external risk factors or injuries. Pulmonary vascular remodeling involves changes in the three layers of the arterial wall (intima, media and adventitia), which end up with cell proliferation and occlusion of the lumen. Other elements also take part in the process, like inflammatory cells and platelets, producing and releasing substances that promote proliferation and control of the vascular tone. Endothelial cells have a key role in this process, presenting dysfunction that interferes with the vascular homeostasis. Thrombosis is also an important factor in the evolution of the morphologic lesions. Among the substances that influence remodeling, many are produced by the arterial wall cells (endothelin, prostaciclins) while others present receptors on different cell types. The amount of arterial occlusion and ultimately of arterial remodeling is the balance between cell proliferation induced by growth factors (PDGF, VEGF) and the process of programmed cell death or apoptosis.

Key words: pulmonary hypertension, pathogenesis, growth factors, apoptosis.

REFERÊNCIAS

1. Hislop A, Reid L. Pulmonary arterial development during childhood: branching pattern and structure. *Thorax*. 1973;28:129-35.
2. Haworth SG, Hislop AA. Pulmonary vascular development: normal values of peripheal vascular structure. *AmJ Cardiol*. 1983;52:578-83.
3. Rabinovitch M. Pathobiology of pulmonary hypertension. Extracellular matrix. *Clin Chest Med*. 2001;22:433-49.
4. Stenmark KR, Fasules J, Hyde DM, Voelkel NF, Henson J, Tucker A, et al. Severe pulmonary hypertension and arterial adventitial changes in newborn calves at 4,300 m. *J Appl Physiol*. 1987;62:821-30.
5. Aiello VD, Higuchi ML, Lopes EA, Lopes AA, Barbero-Marcial M, Ebaid M. An immunohistochemical study of arterial lesions due to pulmonary hypertension in patients with congenital heart defects. *Cardiol Young*. 1994;4:37-43.
6. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12) Suppl S:25S-32S. Review.
7. Lopes AAB, Maeda NY, Bidlowski SP. Fator von Willebrand e disfunção endotelial pulmonar. Implicações prognósticas. *Arq Bras Cardiol*. 1998;70:141-5.
8. Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, Cool CD, Voelkel NF, Tudor RM. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest*. 1998;101:927-34.
9. Rabinovitch M. Insights into the pathogenesis of primary pulmonary hypertension from animal models. In: Rubin LJ, Rich S, editors. *Primary pulmonary hypertension*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1997. p. 63-82.
10. Aiello VD, Gutierrez PS, Chaves MJ, Lopes AA, Higuchi ML, Ramires JA. Morphology of the internal elastic lamina in arteries from pulmonary hypertensive patients: a confocal laser microscopy study. *Mod Pathol*. 2003;16:411-6.
11. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2003;22:358-63. Review.
12. Tudor RM, Groves B, Badesch DB, Voelkel NF. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol*. 1994;144:275-85.
13. Pinto RF, Higuchi M de L, Aiello VD. Decreased numbers of T-lymphocytes and predominance of recently recruited macrophages in the walls of peripheral pulmonary arteries from 26 patients with pulmonary hypertension secondary to congenital cardiac shunts. *Cardiovasc Pathol*. 2004;13:268-75.
14. Lopes AA, Maeda NY, Aiello VD, Ebaid M, Bydlowski SP. Abnormal multimeric and oligomeric composition is associated with enhanced endothelial expression of von Willebrand factor in pulmonary hypertension. *Chest*. 1993;104:1455-60.
15. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12) Suppl S:13S-24S. Review.
16. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1993;328:1732-9.
17. Thomas BJ, Wanstall JC. Alterations in pulmonary vascular function in rats exposed to intermittent hypoxia. *Eur J Pharmacol*. 2003;477:153-61.
18. Yuan XJ, Wang J, Juhaszova M, Gaine SP, Rubin LJ. Attenuated K⁺ channel gene transcription in primary pulmonary hypertension. *Lancet*. 1998;351:726-7.
19. Atkinson C, Stewart S, Upton PD, Machado R, Thomson JR, Trembath RC, et al. Primary pulmonary hypertension is associated with reduced pulmonary vascular expression of type II bone morphogenetic protein receptor. *Circulation*. 2002;105:1672-8.
20. Du L, Sullivan CC, Chu D, Cho AJ, Kido M, Wolf PL, et al. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348:500-9.
21. Tudor RM, Chacon M, Alger L, Wang J, Taraseviciene-Stewart L, Kasahara Y, et al. Expression of angiogenesis-related molecules in plexiform lesions in severe pulmonary hypertension: evidence for a process of disordered angiogenesis. *J Pathol*. 2001;195:367-74.
22. Wanstall JC, Gambino A, Jeffery TK, Cahill MM, Bellomo D, Hayward NK, et al. Vascular endothelial growth factor-B-deficient mice show impaired development of hypoxic pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res*. 2002;55:361-8.
23. Sakao S, Taraseviciene-Stewart L, Lee JD, Wood K, Cool CD, Voelkel NF. Initial apoptosis is followed by increased proliferation of apoptosis-resistant endothelial cells. *FASEB J*. 2005;19:1178-80.

DIAGNÓSTICO NÃO-INVASIVO DA HIPERTENSÃO PULMONAR

RAVETTI CVL
Diagnóstico
não-invasivo
da hipertensão
pulmonar

CYANNA VALÉRIA LEONARDI RAVETTI

Serviço de Cardiologia Pediátrica e Fetal – UNICAMP

Endereço para correspondência:

Universidade Estadual de Campinas – Cidade Universitária “Zeferino Vaz” – Barão Geraldo –
CEP 13083-970 – Campinas – SP

A hipertensão pulmonar é uma condição heterogênea, com grande espectro de causas, geralmente considerada doença de evolução fatal, com diagnóstico difícil e poucas opções de tratamento. Frequentemente o diagnóstico é tardio ou mesmo não realizado. Quando descoberta nos estágios iniciais, a hipertensão pulmonar reveste-se de melhores perspectivas no que se refere ao tratamento. A avaliação da hipertensão pulmonar é baseada numa seqüência de investigação, que vai da determinação do risco para seu desenvolvimento até a caracterização do perfil hemodinâmico. Métodos não-invasivos e invasivos são usados no diagnóstico e na monitoração do curso da doença. Entre as variáveis utilizadas estão a classe funcional, a distância caminhada em seis minutos, parâmetros ergoespirométricos e dados hemodinâmicos. Como método não-invasivo, a ecocardiografia com Doppler ocupa papel de destaque. O presente artigo tem por objetivo expor a avaliação não-invasiva de pacientes com hipertensão pulmonar, visando sobretudo à suspeita clínica, ao diagnóstico inicial e ao seguimento.

Palavras-chave: hipertensão pulmonar, ecocardiografia com Doppler, eletrocardiografia, teste de caminhada dos seis minutos, provas de função pulmonar.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2006;2:79-86)
RSCESP (72594)-1596

INTRODUÇÃO

A hipertensão pulmonar é uma doença comum e devastadora, associada com morte prematura, sendo caracterizada por alteração das arteríolas e do sistema venoso pulmonar, que se tornam constrictos e espessados, aumentando a resistência dos pulmões ao fluxo sanguíneo, tornando o paciente limitado e com a respiração curta.

A hipertensão pulmonar como entidade clínica foi primeiramente identificada no século 19, mas o real impacto começou a ser reconhecido somente na segunda metade do século 20. A visão tradicional da hipertensão pulmonar é de uma condição rara, insidiosa, prontamente fatal, sendo o diagnóstico não prontamente realizado. Deve-

se ressaltar, porém, que a hipertensão pulmonar é uma doença mais comum do que os grandes estudos sugerem. A maioria dos casos é somente diagnosticada em estágios avançados da doença, e o prognóstico é então extremamente reservado. Os tratamentos modernos oferecem real benefício com relação à sobrevida, e a combinação de detecção precoce com tratamento efetivo tem efeito significativo no prognóstico.

Em 1973, a Organização Mundial da Saúde reuniu vários especialistas, em Genebra, com o objetivo de equacionar grande número de casos de hipertensão pulmonar diagnosticados na Europa em virtude do uso do aminorex, um anorexígeno utilizado em dietas para emagrecimento. Após essa reunião, diversos estudos e padronizações segui-

ram-se, e nos anos subseqüentes ocorreu grande progresso na compreensão da etiopatogenia, da fisiopatologia, da história natural, do diagnóstico e do tratamento da doença. Em 1981 foi organizado um sistema multicêntrico de registro, em que foram catalogados 150 pacientes em 32 diferentes centros. A década de 1990 mereceu destaque pela eficácia da prostaciclina.

Em 1998 e 2003, respectivamente em Evian e Veneza, aconteceram duas reuniões da Organização Mundial da Saúde, resultando numa série de padronizações diagnósticas e terapêuticas. Na última reunião, foi proposta uma classificação clínica, constituída de cinco itens. É importante assinalar que entre as cinco grandes categorias da hipertensão pulmonar, a hipertensão arterial pulmonar corresponde à primeira, envolvendo vários subtipos da doença, entre eles a hipertensão arterial pulmonar idiopática, anteriormente designada como "primária". Assim, a hipertensão arterial pulmonar idiopática (esporádica ou familiar) é um diagnóstico dentro da hipertensão arterial pulmonar, sendo esta, por sua vez, uma das cinco categorias da hipertensão pulmonar como síndrome geral. Dada a sua relevância nos últimos consensos, neste artigo será abordada essencialmente a hipertensão arterial pulmonar.

CONCEITO E APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os processos que levam ao desenvolvimento da hipertensão arterial pulmonar são complexos, e a doença progride silenciosamente até que o lado direito do coração começa a falir, inicialmente aos exercícios e em estágios mais tardios durante o repouso. Ela é definida pela presença de pressão média da artéria pulmonar acima de 25 mmHg em repouso ou de 30 mmHg durante o exercício. A gravidade pode ser delimitada com base nessa pressão, sendo classificada como discreta (entre 25 mmHg e 45 mmHg), moderada (entre 46 mmHg e 65 mmHg) e importante (superior a 65 mmHg).

Sem tratamento, particularmente nas formas graves, os pacientes desenvolvem hipertrofia ventricular direita progressiva, dilatação e disfunção. Muitas das alterações patológicas associadas com a hipertensão arterial pulmonar não produzem sintomas prontamente identificáveis, até que a doença tenha progredido significativamente, isto é, quando a falência do ventrículo direito tenha se desenvolvido.

O sintoma mais comum da hipertensão arterial pulmonar é a dispnéia progressiva desencadeada pelo exercício, sendo acompanhada por palpitações, fadiga, dor torácica, vertigem, lábios e pele azulados, e edema de tornozelos e membros inferiores. O paciente também pode apresentar sinto-

mas de pré-síncope ou síncope, tosse e, ocasionalmente, hemoptise. Quanto mais graves os sintomas, mais avançada é a doença, sendo raramente identificada em consulta de rotina. A hipertensão arterial pulmonar é diagnosticada pela exclusão de outras causas, particularmente a doença cardíaca esquerda, podendo ser confundida com asma, doença pulmonar obstrutiva crônica ou embolia pulmonar. É uma doença incurável e, sem tratamento, o prognóstico é significativamente sombrio, com média de expectativa de vida de 2,8 anos.

O exame físico em geral é normal nos estágios precoces da doença, e os sinais clássicos de hipertensão pulmonar tornam-se mais evidentes com a evolução. Podem ser caracterizados sinais indicativos de doença avançada a presença de sopro sistólico regurgitativo tricúspide, segunda bulha hiperfônica, pressão venosa jugular aumentada, terceira bulha, hepatomegalia, edema periférico e ascite.

ASPECTOS ELETROCARDIOGRÁFICOS E DE RADIOGRAMA TORÁCICO

A maioria dos pacientes com hipertensão pulmonar apresenta eletrocardiograma anormal¹ (Fig. 1), demonstrando padrão de hipertrofia ventricular direita em 87% dos casos; além da hipertrofia, 79% dos casos apresentam desvio do eixo de QRS para a direita². São sinais sugestivos de hipertensão arterial pulmonar o desvio do eixo para a direita, onda R ampla e S pequena com relação R/S > 1 na derivação V1, complexo qR ou rSR' na derivação V1, inversão de ST-T freqüentemente presente nas precordiais direitas, e onda S ampla e R pequena com relação R/S < 1 nas derivações V5 e V6. A dilatação do átrio direito é manifestada com ondas P ≥ 2,5 mm em DII, DIII e aVF e eixo de P ≥ 75°. Apesar da sensibilidade baixa em pacientes com hipertensão arterial pulmonar discreta, alguns achados da eletrocardiografia têm valor prognóstico; a amplitude da onda P em DII ≥ 0,25 mV é associada com risco de 2,8 vezes de morte em um período de seis anos de seguimento; cada aumento de 1 mm na amplitude da onda P em DIII corresponde a aumento adicional de 4,5 vezes³. O radiograma de tórax demonstra alargamento da artéria pulmonar proximal, com atenuação da vasculatura periférica e/ou cardiomegalia (Figs. 2 e 3), achados esses presentes na maioria dos portadores de hipertensão arterial pulmonar. Parece não haver correlação entre extensão e anormalidades radiológicas com grau da doença. Esses exames são úteis no diagnóstico da hipertensão arterial pulmonar, porém é preciso enfatizar que as alterações podem ser sutis mesmo em pacientes sintomáticos, particularmente nos estágios iniciais e ocasionalmente nos estágios mais tardios³.



Figura 1. Eletrocardiograma de um paciente com hipertrofia do ventrículo direito secundária a hipertensão pulmonar, com onda P apiculada em DII e sinais de sobrecarga ventricular direita.



Figura 2. Radiograma de tórax demonstrando aumento do átrio e do ventrículo direitos e da artéria pulmonar proximal.

AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA

A ecocardiografia é o método de imagem não-invasivo mais útil e versátil para o diagnóstico da hipertensão arterial pulmonar, proporcionando a avaliação da pressão sistólica do ventrículo direito por meio do jato regurgitante tricúspide, fornecendo, além da estimativa da pressão da artéria pulmonar, informações adicionais como função, estrutura cardíaca e evidência de hipertrofia ventricular direita (Fig. 4). A esti-

mativa da pressão sistólica da artéria pulmonar é obtida pelo cálculo do gradiente de pressão do ventrículo direito para o átrio direito pela equação modificada de Bernoulli durante a sístole. A pressão sistólica do ventrículo direito é derivada somando-se a pressão do átrio direito ou a valores padronizados ou a valores estimados baseados em características ecocardiográficas da veia cava inferior. A maioria dos estudos demonstra boa correlação dessa medida com valores hemodinâmicos.

De forma interessante, mais do que refletir alterações hemodinâmicas em tempo real, como os fluxos e as pressões do coração direito, a maioria dos dados ecocardiográficos reflete consequênci-

diastólico precoce, parece ser o índice que melhor reflete o efeito do tratamento⁶. Essas medidas são simples e de fácil obtenção a partir de um único corte quatro câmaras.

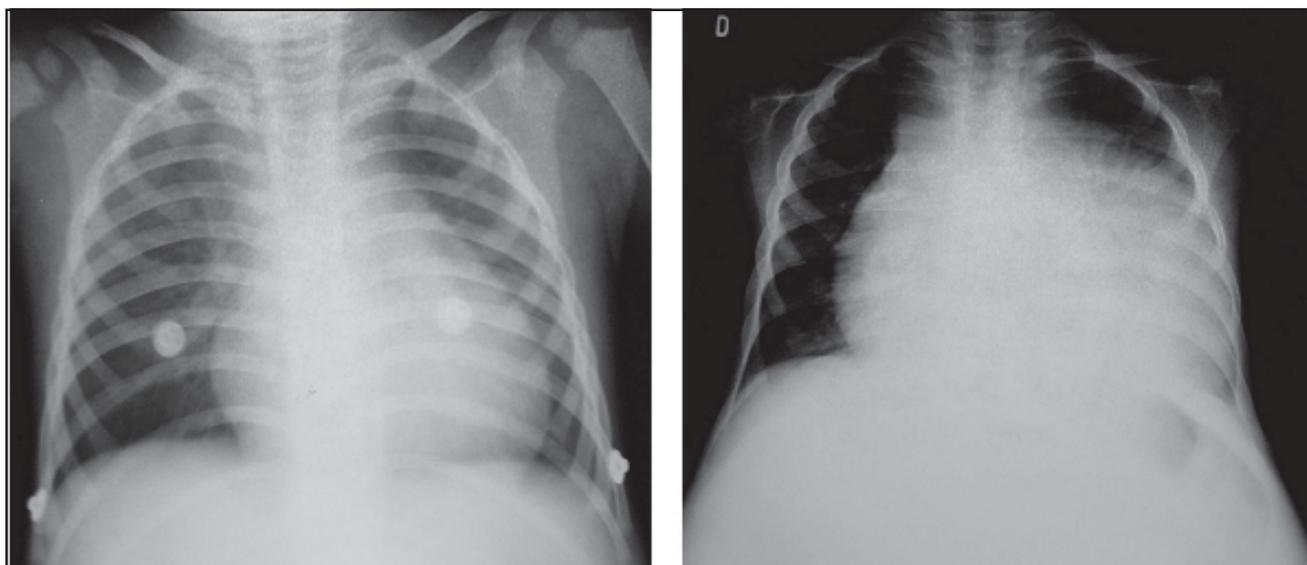


Figura 3. Radiogramas de tórax no momento do diagnóstico de hipertensão pulmonar e seis anos após, com o paciente apresentando sinais clínicos de falência do ventrículo direito.

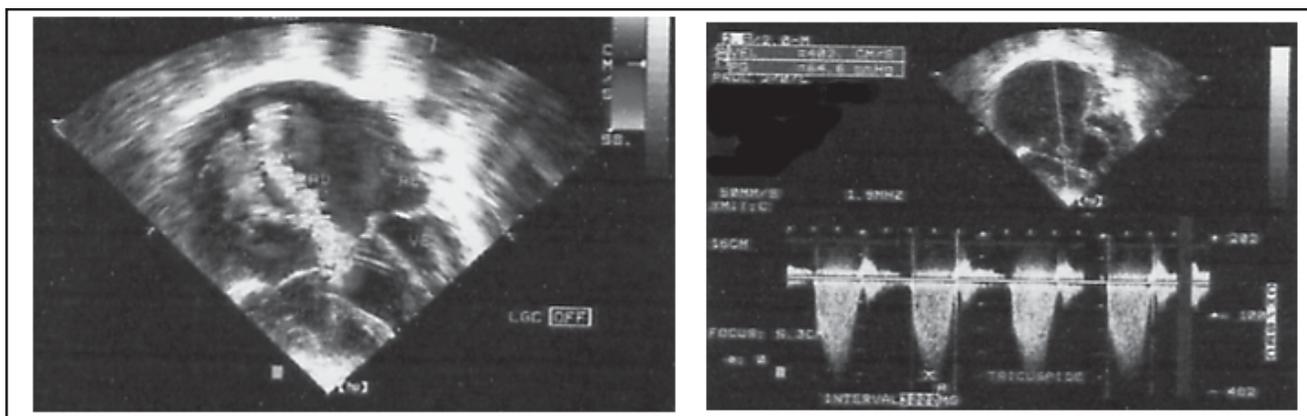


Figura 4. Corte ecocardiográfico evidenciando a dilatação das câmaras direitas, a regurgitação tricúspide e a medida da pressão sistólica do ventrículo direito.

as crônicas da hipertensão arterial pulmonar. A pressão atrial direita elevada reflete-se na presença de derrames pericárdicos⁴ e na área/volume do átrio direito; a disfunção do ventrículo direito é medida pelo índice de Tei de desempenho miocárdico⁵; a diminuição da pré-carga do ventrículo esquerdo é medida pelo índice de excentricidade do septo ou área/volume na diástole. De acordo com as evidências atuais, a melhora da função diastólica do ventrículo esquerdo, especialmente avaliada pela redução da velocidade de enchimento

O Doppler tecidual⁷ pode simplificar a avaliação da dinâmica cardíaca por meio do índice de Tei, utilizando traçado único seguido de avaliação separada dos intervalos sistólicos e diastólicos isovolumétricos do ventrículo direito. Podem ser obtidas medidas da duração e da velocidade do fluxo de ejeção do ventrículo direito, que podem ser correlacionadas com o resultado do tratamento⁶. Dados experimentais recentes sugerem que as modificações durante a contração isovolumétrica são dependentes de carga e fortemente relaciona-

das com a elastância sistólica final do ventrículo direito, sendo a melhor medida da contratilidade do ventrículo direito⁸.

A ecocardiografia de estresse com dobutamina ou exercício pode ser útil para aumentar a sensibilidade de detectar anormalidades hemodinâmicas e efeitos do tratamento; infelizmente, há pouca experiência com esse tipo de avaliação em pacientes com hipertensão arterial pulmonar^{9, 10}.

Apesar de vários sinais baseados em imagem terem correlação com índices de capacidade funcional, sobrevida e sucesso no tratamento^{4, 5, 11, 12}, até o momento nenhum tem sido idealmente recomendado como diagnóstico final para hipertensão arterial pulmonar. Entretanto, um estudo randomizado com o bosentan utilizando a ecocardiografia¹³ proporcionou informações úteis, demonstrando os benefícios clínicos do tratamento e a melhora paralela das variáveis ecocardiográficas.

TESTES FUNCIONAIS

Há uma grande variedade de índices e parâmetros não-invasivos e invasivos para monitorar a progressão da hipertensão arterial pulmonar. Os mais usados são a classe funcional da Organização Mundial da Saúde, o teste de caminhada de seis minutos e os dados hemodinâmicos.

A classe funcional da Organização Mundial da Saúde foi adaptada da classe funcional da “New York Heart Association” (aplicado para insufici-

ência cardíaca)¹⁴ para estratificar o estado clínico de pacientes com hipertensão arterial pulmonar e orientar o manuseio adequado de acordo com a resposta ao tratamento médico.

Pacientes com perfil clínico da classe funcional IV normalmente têm sinais avançados de falência do ventrículo direito. Não há dúvida de que a progressão de classe funcional I para IV espelha a evolução da disfunção do ventrículo direito. Devemos considerar que pacientes em classe funcional I são dificilmente diagnosticados, e a maioria se apresenta em classe funcional III ou IV com disfunção ventricular direita (Tab. 1)¹⁵.

A piora da dispnéia ao exercício é o mais óbvio e provavelmente o mais sensível marcador de progressão da doença e tem se mostrado o meio mais prático de delinear o estado clínico dos pacientes afetados. Adicionando informações àquelas que conduzem à caracterização da classe funcional, pode-se dar maior objetividade à avaliação do paciente quanto a sua capacidade física. A esse respeito, o teste mais fácil, mais tolerável e realístico para avaliar habilidades de suportar as atividades do dia-a-dia é o teste da caminhada de seis minutos. É um teste simples, somente necessitando da experiência do supervisor para medir qual é a capacidade que o paciente pode caminhar sobre uma superfície plana e sem obstáculos durante um tempo pré-definido de seis minutos¹⁵⁻¹⁷. O teste de caminhada é sensível às mudanças da função cardíaca e pode prever a morbidade e consequente-

Tabela 1. Classificação funcional adaptada para pacientes com hipertensão pulmonar.

Classe funcional da OMS	Perfil dos sintomas
Classe I	Pacientes com hipertensão pulmonar, mas sem limitação da atividade física. Atividades físicas habituais não causam dispnéia ou fadiga, dor torácica ou síncope.
Classe II	Pacientes com hipertensão pulmonar resultando em discreta limitação da atividade física. Apresentam-se confortáveis em repouso. Atividades físicas moderadas causam dispnéia e fadiga, dor torácica ou quase síncope.
Classe III	Pacientes com hipertensão pulmonar resultando em marcada limitação da atividade física. Apresentam-se confortáveis em repouso. Qualquer atividade física causa dispnéia ou fadiga, dor torácica ou quase síncope.
Classe IV	Pacientes com hipertensão pulmonar com inabilidade de suportar qualquer atividade sem sintomas. Esses pacientes manifestam sinais de falência do coração direito. Dispnéia e/ou fadiga estão presentes durante o repouso.

OMS = Organização Mundial da Saúde.

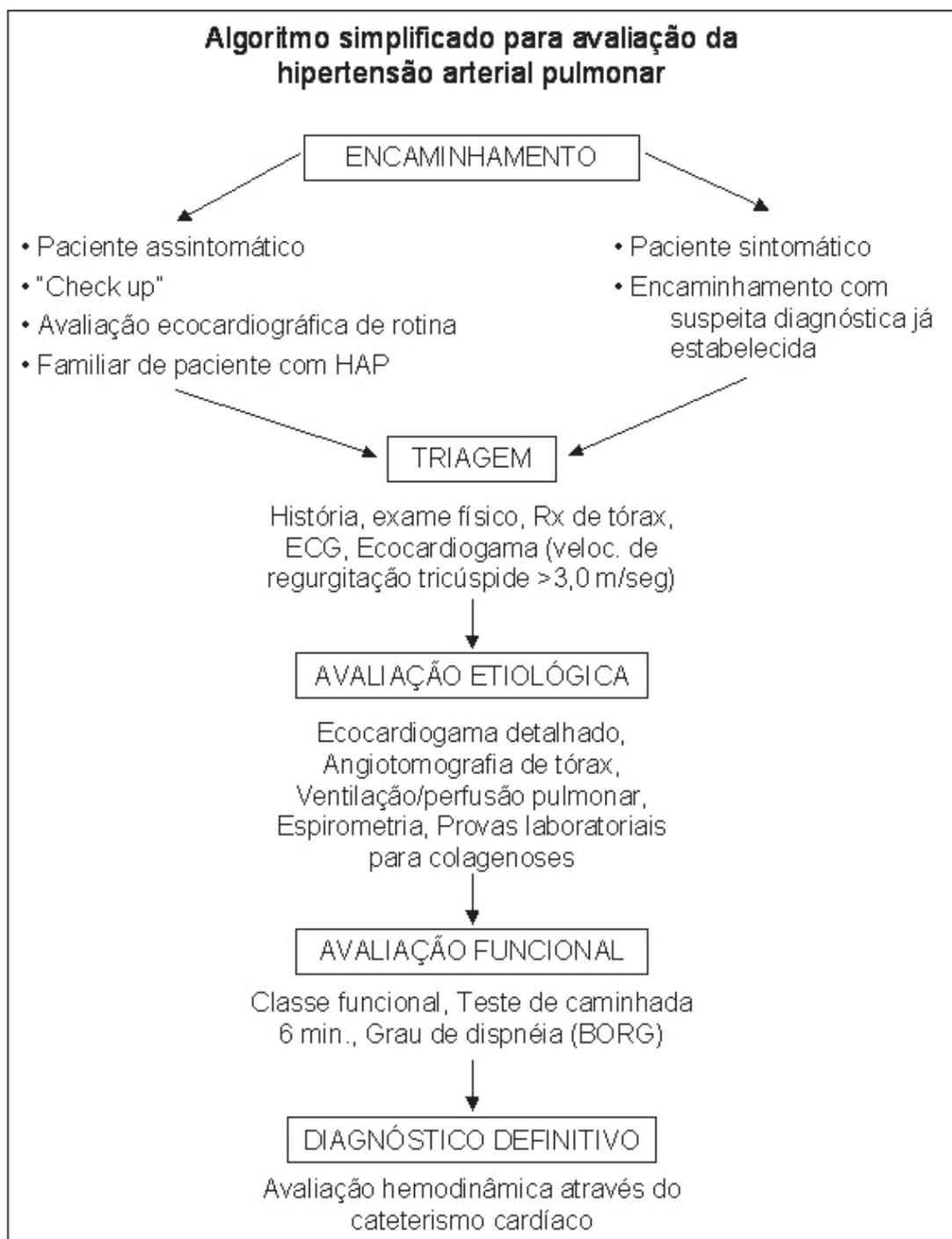


Figura 5. Algoritmo simplificado para avaliação da hipertensão arterial pulmonar.

mente a mortalidade nos pacientes com hipertensão arterial pulmonar. A melhora da função do ventrículo direito com o tratamento efetivo pode refletir nos resultados do teste de seis minutos. Os dados do teste podem ser combinados com o índice de dispnéia de Borg na percepção da falta de ar¹⁸.

Hoje, não se admite que um paciente portador de hipertensão arterial pulmonar possa ser condu-

zido sem o teste de caminhada. Esse teste deve ser sempre realizado antes da instituição de qualquer terapêutica vasodilatadora e pelo menos trimestralmente durante o tratamento. Reduções de 10 m a 15 m na distância caminhada (seis minutos) comprovadas em testes sucessivos são indicativas da necessidade de revisão do esquema terapêutico.

Testes de função respiratória podem incluir ca-

pacidade de difusão do monóxido de carbono e volumes do pulmão. Os testes respiratórios normalmente demonstram redução da difusão do monóxido de carbono no pulmão, indicando defeito restritivo discreto na maioria dos pacientes. A redução da difusão do monóxido de carbono no pulmão é maior quando comparada com a falência cardíaca sintomática e reflete a perda efetiva ou funcional da vasculatura pulmonar característica da hipertensão arterial pulmonar¹⁹.

CATETERISMO CARDÍACO E OUTROS TESTES

O diagnóstico definitivo da hipertensão arteri-

al pulmonar de qualquer etiologia é realizado pelo cateterismo cardíaco direito e pelas medidas diretas das pressões da artéria pulmonar. Outras afecções cardiorrespiratórias devem ser excluídas com a utilização de métodos não-invasivos, como as provas de função pulmonar, a tomografia computadorizada de alta resolução e a ecocardiografia. Além dos métodos diagnósticos por imagem e do cateterismo cardíaco, há outros testes que podem ser realizados com o objetivo de se determinar o grau de disfunção cardiovascular. Entre eles estão as determinações bioquímicas. Nesse sentido, a avaliação dos níveis circulantes de peptídeos natriuréticos tem se mostrado útil no seguimento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar²⁰.

NONINVASIVE ASSESSMENT OF PULMONARY HYPERTENSION

CYANNA VALÉRIA LEONARDI RAVETTI

Pulmonary hypertension is a heterogeneous condition with a wide range of causes. It is generally considered a rare and rapidly lethal condition, with poor prognosis and few treatment options. The diagnosis is often delayed or missed. When pulmonary hypertension is discovered in early stages, treatment may have a positive impact. Diagnosis of pulmonary hypertension is based on a logical sequence of procedures that includes noninvasive and invasive methods. Assessment of pulmonary hypertension involves determination of the functional class, exercise capacity, respiratory condition, right ventricular function and specific hemodynamic variables. In addition, appropriate investigation of etiology is mandatory. Doppler echocardiography plays a key role in the noninvasive assessment of pulmonary hypertension, since it is available in most institutions and provides accurate and reproducible information. The purpose of this chapter is to discuss the role played by noninvasive methods in early diagnosis, general evaluation and follow-up of patients with pulmonary hypertension. Since noninvasive evaluation may be repeated several times over life, it has been considered to play a central role in early diagnosis and evaluation of response to treatment.

Key words: pulmonary hypertension, Doppler echocardiography, electrocardiography, six-minute walk test, respiratory function test.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2006;2:79-86)
RSCESP (72594)-1596

REFERÊNCIAS

1. Gibbs JSR, Higenbottan TW, for the British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart*. 2001;86 Suppl:i1-i13.
2. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2004;126:14S-34S.
3. Bossone E, Paciocco G, Iarussi D, Agretto A, Iacomo A, Gillespie GW, et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2002;121:513-8.
4. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896-903.
5. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1214-9.
6. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajuk AJ, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996;9:838-47.
7. Galie N, Hinderliter AL, Torbicki A, Fourne T, Simonneau G, Pulido T, et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and Doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1380-6.
8. Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, Toman J, Krejci J, Hude P, et al. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J*. 2001;22:340-8.
9. Vogel M, Schmidt MR, Kristiansen SB, Cheung M, White PA, Sorensen K, et al. Validation of myocardial acceleration during isovolumetric contraction as a novel noninvasive index of right ventricular contractility: comparison with ventricular pressure-volume relations in an animal model. *Circulation*. 2002;102:1145-50.
10. Grünig E, Mereles D, Hildebrandt W, Swenson ER, Kubler W, Kuecherer H, et al. Stress Doppler echocardiography for identification of susceptibility to high altitude pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:980-7.
11. Grünig E, Janssen B, Mereles D, Barth U, Borst MM, Vogt IR, et al. Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary hypertension gene. *Circulation*. 2000;102:1145-50.
12. Eysmann SB, Palevsky HI, Reicheck N, Douglas PS. Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1989;80:353-60.
13. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 Suppl S:40S-47S.
14. Eysmann SB, Palevsky HI, Reicheck N, Hackney K, Douglas PS. Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1989;80:353-60.
15. The New York Heart Association. Diseases of the heart and blood vessels; nomenclature and criteria for diagnosis. 6th ed. Boston: Little Brown and Co.; 1964.
16. Rich S, ed. World Health Organization: primary pulmonary hypertension – executive summary, world symposium Primary Pulmonary Hypertension 1998. Available at: <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html> (acessado em janeiro 2005).
17. Fletcher GF, Baladay G, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise standards: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association writing group. *Circulation*. 1995;91:580-615.
18. ATS Committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111-7.
19. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:487-92.
20. Mukerjee D, Yap LB, Holmes AM, Nair D, Ayrton P, Black CM, et al. Significance of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Resp Med*. 2003;97:1230-6.

HIPERTENSÃO PULMONAR: DIAGNÓSTICO INVASIVO PELO CATETERISMO

PEDRA CAC
e cols.
Hipertensão pulmonar:
diagnóstico invasivo
pelo cateterismo

CARLOS A. C. PEDRA
SERGIO L. N. BRAGA
CESAR A. ESTEVES
VALMIR F. FONTES

Seção de Intervenções em Cardiopatias Congênicas – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Endereço para correspondência:

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – 14º andar – Ibirapuera – CEP 04012-180 – São Paulo – SP

Apesar de o diagnóstico da hipertensão arterial pulmonar poder ser realizado eficazmente de forma não-invasiva, o cateterismo cardíaco é geralmente necessário nos pacientes com essa condição, a fim de avaliar precisamente os níveis pressóricos nas câmaras direitas e na artéria pulmonar e de medir o débito cardíaco e a resistência vascular tanto pulmonar como sistêmica. Além disso, o teste é realizado com vasodilatador pulmonar, de preferência o óxido nítrico, para se estimar o grau de reatividade da vasculatura pulmonar. Essa avaliação invasiva pelo cateterismo tem importantes implicações prognósticas e terapêuticas no seguimento desses pacientes. Neste artigo são revistos as indicações, o método e a interpretação dos resultados do estudo hemodinâmico nos pacientes portadores de hipertensão arterial pulmonar idiopática.

Palavras-chave: hipertensão arterial pulmonar, estudo hemodinâmico, vasodilatadores, óxido nítrico.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2006;2:87-92)
RSCESP (72594)-1597

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial pulmonar é uma condição definida pela presença de pressão arterial pulmonar média > 25 mmHg em repouso ou > 30 mmHg em exercício^{1,2}. Tais valores são aplicados principalmente na população adulta. Seja ela idiopática ou secundária a outras enfermidades, a hipertensão arterial pulmonar caracteriza-se por aumento progressivo da resistência vascular pulmonar, culminando em falência ventricular direita e óbito se não for tratada precoce e adequadamente. O objetivo deste artigo é revisar sucintamente os principais aspectos do estudo hemodinâmico nessa condição. Não serão abordados a classificação da hipertensão arterial pulmonar e seus aspectos clínicos, fisiopatológicos e terapêuticos. Apesar de o diagnóstico da hipertensão arterial pulmonar po-

der ser realizado eficazmente de forma não-invasiva, o cateterismo é geralmente empregado para avaliação mais precisa dos níveis pressóricos nas câmaras direitas e na artéria pulmonar e para caracterização do débito (ou índice) cardíaco e das resistências pulmonar e sistêmica. Além disso, o teste é realizado com um vasodilatador pulmonar seletivo, fundamental para se estimar o grau de reatividade da vasculatura pulmonar. Este artigo, além de abordar as implicações prognósticas e terapêuticas desses dados, aborda também os aspectos do estudo invasivo nos pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática.

INDICAÇÕES PARA O ESTUDO HEMODINÂMICO

O estudo hemodinâmico é necessário nesses

pacientes para confirmar o diagnóstico em questão, avaliar o grau de comprometimento hemodinâmico da doença e testar a vasorreatividade do leito vascular pulmonar¹. Como já foi comentado anteriormente, a presença de pressão média na artéria pulmonar > 25 mmHg em repouso ou > 30 mmHg em exercício é diagnóstica da doença. Entretanto, tais valores devem estar associados a resistência vascular pulmonar indexada > 3 unidades Wood e a pressão capilar pulmonar ≤ 15 mmHg¹.

Em pacientes sintomáticos em classe funcional I e II com hipertensão arterial pulmonar discreta estimada pela ecocardiografia, o estudo hemodinâmico é realizado não só para confirmar o diagnóstico, mas também para identificar aqueles que necessitam de procedimentos diagnósticos e terapêuticos adicionais. A avaliação da pressão capilar pulmonar ajuda a diferenciar os pacientes portadores de doença cardíaca esquerda¹.

Nos pacientes com hipertensão arterial pulmonar moderada a grave, o estudo hemodinâmico tem implicações prognósticas³. Pacientes com pressão média elevada no átrio direito (> 12 mmHg) e na artéria pulmonar (> 65 mmHg) e com redução do débito cardíaco e da saturação venosa mista de oxigênio possuem pior prognóstico^{3,4}. Evolução mais sombria ainda é esperada em pacientes com pressão de átrio direito > 20 mmHg e índice cardíaco $< 2,0$ l/min/m². Além disso, pacientes que apresentam resposta favorável ao teste de reatividade vascular pulmonar, descrito a seguir, possuem melhor prognóstico⁵⁻⁷.

Apesar de o estudo hemodinâmico poder ser realizado na beira do leito com o cateter de Swan-Ganz, preferencialmente deve-se levar o paciente ao laboratório de cateterismo para que a manipulação dos cateteres seja realizada sob monitoração fluoroscópica.

TESTE DA VASODILATAÇÃO PULMONAR

Estudos publicados no início da década de 1990 sugeriram que o uso crônico dos bloqueadores dos canais de cálcio aumentava a sobrevida daqueles pacientes com hipertensão arterial pulmonar que respondiam agudamente ao teste da vasodilatação pulmonar⁵. Desde então, esse teste vem sendo aplicado com o objetivo de identificar esse importante subgrupo de pacientes^{6,7}. Como os bloqueadores dos canais de cálcio estão contra-indicados na presença de instabilidade clínica ou insuficiência cardíaca direita grave, o teste não deve ser aplicado nessas situações.²

No decorrer dos anos, vários tipos de vasodilatadores foram empregados para a realização do teste. Classicamente, os bloqueadores dos canais

de cálcio foram os mais utilizados e serviram de padrão de referência com os quais outras drogas foram comparadas. Entretanto, pela sua meia-vida prolongada, pela sua ação não-seletiva e pela ocorrência de graves efeitos adversos, apenas os agentes de curta duração são empregados nos dias de hoje, minimizando os riscos em potencial do teste.^{1,2} Além disso, recomenda-se que apenas os centros com experiência no manejo dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar façam esse tipo de procedimento.^{1,2} Preferencialmente, o teste deve ser realizado com o óxido nítrico inalatório ou com a prostaciclina (epoprostenol) endovenosa.² Ocasionalmente, a adenosina é empregada, por via intravenosa, para a mesma finalidade. O óxido nítrico inalatório é de fácil administração (via máscara facial), tem custo limitado e possui ação seletiva na vasculatura pulmonar, sendo provavelmente o agente que apresenta o melhor perfil de segurança⁸. Em nosso meio, a prostaciclina venosa é pouco utilizada por ser de alto custo. Além disso, também tem o potencial de causar hipotensão arterial sistêmica. A adenosina endovenosa pode ser empregada quando nenhum dos agentes anteriores estiver disponível². Essa droga possui efeito vasodilatador potente nas artérias coronárias e pulmonares pela sua ação específica nos receptores da musculatura lisa do vaso, resultando em relaxamento vascular. Entretanto, redução excessiva da resistência vascular sistêmica também pode ser observada, levando à hipotensão arterial. As dosagens, a via de administração e sua duração e a meia-vida desses agentes estão apresentadas na Tabela 1¹. O teste é bem descrito e conhecido em pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática. Nesses pacientes, o nível de evidência para aplicação do teste é razoável, o benefício é significativo e o grau de recomendação é nível A². O teste é menos utilizado em pacientes com hipertensão arterial pulmonar associada a doenças do colágeno (como, por exemplo, escleroderma) ou a cardiopatias congênitas. Nesses pacientes, o nível de evidência para aplicação do teste é baseado em opiniões de peritos, o benefício é pequeno e o grau de recomendação é nível E/C.²

Várias definições de resposta positiva já foram empregadas na literatura, ora considerando-se apenas a pressão na artéria pulmonar, ora a resistência vascular pulmonar, ora ambas. Tais diferenças foram responsáveis por dificuldades na avaliação sistemática dos resultados do teste nas diversas séries existentes na literatura. Apesar da definição precisa de uma resposta favorável ainda ser controversa, a Sociedade Européia de Cardiologia recentemente chegou a um consenso: caracteriza-se uma resposta positiva ao teste de vasodilatação quando há redução da pressão média da

Tabela 1. Drogas utilizadas nos testes de reatividade vascular pulmonar na hipertensão arterial pulmonar idiopática.

Droga	Via	Meia-vida	Doses	Incrementos	Duração
Epoprostenol	Endovenosa	3 min	2-12 ng/kg/min	2 ng/kg/min	10 min
Adenosina	Endovenosa	5-10 s	50-350 µg/kg/min	50 µg/kg/min	2 min
Óxido nítrico	Inalatória	15-30 s	10-20 ppm	Até 40 ppm	5 min

artéria pulmonar de pelo menos 10 mmHg, atingindo-se valor final absoluto < 40 mmHg. O DC deve permanecer inalterado ou sofrer incremento^{1,2}. Os indivíduos que respondem agudamente, estimados em cerca de 10% a 15% segundo as definições anteriormente apresentadas^{6,9}, possuem maior probabilidade de apresentar resposta favorável ao uso crônico dos bloqueadores dos canais de cálcio em altas doses. Esses pacientes são os únicos que podem ser tratados seguramente dessa forma¹. A administração empírica dos bloqueadores dos canais de cálcio, não embasada no teste de vasoreatividade, não deve ser realizada pela ocorrência de possíveis efeitos adversos de alta gravidade¹.

Outro conceito, introduzido recentemente, é o da resposta sustentada a longo prazo⁹. Nesse grupo enquadram-se os pacientes que receberam altas doses de bloqueadores dos canais de cálcio por vários meses e permaneceram em classe funcional I ou II, com parâmetros hemodinâmicos próximos aos normais. Infelizmente, apenas cerca de 50% dos respondedores agudos comportam-se dessa forma, não necessitando de outros agentes além dos bloqueadores dos canais de cálcio⁹.

Efeitos adversos do teste de vasodilatação

O efeito adverso mais temido, por ser o mais grave e por poder acarretar morte, é a hipotensão arterial sistêmica refratária. Essa ocorrência pode ser minimizada se forem utilizados os agentes de ação seletiva na vasculatura pulmonar e de curta duração, como, por exemplo, o óxido nítrico. O teste agudo com bloqueadores dos canais de cálcio por via oral que possuem longa duração não deve ser utilizado nos dias de hoje. Mesmo com agentes apropriados, graus mais leves de hipotensão sistêmica podem ocorrer, assim como episódios de reflexo vasovagal. Nesses casos, expansores intravasculares devem ser administrados com extremo cuidado para não sobrecarregar o ventrículo direito. A sedação deve ser evitada para não exacerbar tais efeitos colaterais.

RESUMO DOS PRINCIPAIS RESULTADOS DISPONÍVEIS NA LITERATURA

Em 1992, Rich e colaboradores estudaram 64 pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática após a administração de nifedipina (20 mg) ou diltiazem (60 mg) por via oral⁵. As doses eram repetidas a cada uma hora até se atingir resposta favorável ou aparecerem efeitos colaterais. Nessa série, foi observada resposta positiva, definida por redução > 20% da pressão média da artéria pulmonar e da resistência vascular pulmonar, em 26% dos pacientes. Esse grupo foi tratado subsequentemente com altas doses de bloqueadores dos canais de cálcio, atingindo-se sobrevida de 94% em cinco anos, significativamente melhor que a história natural dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática³. Mesmo não sendo controlado, esse estudo foi considerado um marco no manejo dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

Também em 1992, Schrader e colaboradores estudaram o comportamento de 15 pacientes com hipertensão arterial pulmonar (11 com a forma idiopática) após administração de adenosina endovenosa seguida de nifedipina por via oral¹⁰. A dose utilizada de adenosina foi de 50 mcg/kg/min, com incrementos de 50 mcg/kg/min a cada 2 minutos até a dose máxima de 500 mcg/kg/min. Houve queda comparável da resistência vascular pulmonar após o uso de ambas as drogas.

Em 1993, Groves e colaboradores estudaram a resposta aguda da administração endovenosa de epoprostenol em 44 pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática¹¹. Resposta favorável foi definida por declínio da resistência vascular pulmonar > 30% e redução da pressão média da artéria pulmonar > 10%. As doses utilizadas foram de 1 ng/kg/min a 12 ng/kg/min, com incrementos de 1-2 ng/kg/min a cada 5-15 minutos. Nesse estudo, 30% dos pacientes foram considerados respondedores e a positividade aguda foi preditiva da resposta prolongada com o uso dos bloqueadores dos canais de cálcio. Sitbon e colaboradores, em 1995, realizaram estudo semelhan-

PEDRA CAC

e cols.

Hipertensão pulmonar:
diagnóstico invasivo
pelo cateterismo

te, no qual 37% de seus 35 pacientes apresentaram resposta favorável ao epoprostenol (na dose de 2,5 ng/kg/min a 10 ng/kg/min), definida por redução da resistência vascular pulmonar > 30%¹².

Com o acúmulo progressivo da experiência de uso do óxido nítrico em diferentes situações clínicas ocorrido na década de 1990, diversos investigadores descreveram os efeitos agudos desse gás medicinal nos pacientes com hipertensão arterial pulmonar. Em 1998, Sitbon e colaboradores relataram os resultados do uso de óxido nítrico por via inalatória (máscara facial), na concentração de 10 ppm, em 33 pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática⁸. Foi observada resposta vasodilatadora significativa, definida por queda da pressão média da artéria pulmonar e da resistência vascular pulmonar > 20%, em 10 pacientes, 9 dos quais também apresentaram resposta favorável ao uso dos bloqueadores dos canais de cálcio. Os não-respondedores ao óxido nítrico também não apresentaram resposta aos bloqueadores dos canais de cálcio. Entretanto, como neste último grupo houve 9 eventos adversos sérios associados ao uso dos bloqueadores dos canais de cálcio, sugeriu-se que o teste agudo de vasodilatação teria melhor perfil de segurança com o óxido nítrico pela sua ação seletiva na vasculatura pulmonar. Na mesma época, Ricciardi e colaboradores relataram os resultados do uso agudo do óxido nítrico em 17 pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática antes do teste clássico com nifedipina¹³. A resposta positiva foi definida por queda > 20% da pressão média da artéria pulmonar ou da resistência vascular pulmonar. Do total de pa-

cientes, 7 responderam à administração de óxido nítrico e também de nifedipina, enquanto 9 dos 10 pacientes não-respondedores ao óxido nítrico também não responderam à nifedipina. Tais padrões de resposta caracterizam a alta correlação existente entre os efeitos dos dois agentes. Entretanto, corroborando os resultados de Sitbon, graves eventos adversos foram observados com o uso da nifedipina, incluindo um óbito.

Em estudo recente, Opitz e colaboradores compararam as respostas agudas do uso de iloprost inalatório e venoso, epoprostenol, e oxigênio inalatório¹⁴. O efeito observado com o iloprost inalatório foi a redução significativa tanto da resistência vascular pulmonar como da pressão média da artéria pulmonar, sem resultar em vasodilatação sistêmica, sugerindo resposta mais seletiva e semelhante à decorrente do uso do óxido nítrico. Esse agente provavelmente terá papel importante no teste agudo de reatividade vascular pulmonar.

CONCLUSÕES

O teste da vasodilatação pulmonar com agentes de curta duração, preferencialmente o óxido nítrico, deve ser empregado nos pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática em situação clínica estável, sem insuficiência cardíaca grave, antes da introdução dos bloqueadores dos canais de cálcio. Somente os pacientes com redução substancial da pressão na artéria pulmonar e/ou da resistência vascular pulmonar são candidatos a receber cronicamente os bloqueadores dos canais de cálcio.

PULMONARY HYPERTENSION: INVASIVE DIAGNOSIS BY CARDIAC CATHETERIZATION

PEDRA CAC
e cols.

Hipertensão pulmonar:
diagnóstico invasivo
pelo cateterismo

CARLOS A. C. PEDRA
SERGIO L. N. BRAGA
CESAR A. ESTEVES
VALMIR F. FONTES

Although the diagnosis of pulmonary arterial hypertension can be efficaciously made through noninvasive means, cardiac catheterization is usually required in patients with this condition to accurately assess the pressures in the right cardiac chambers and in the pulmonary artery and to measure cardiac output and pulmonary and systemic resistance. In addition, a test with a pulmonary vasodilator, preferably nitric oxide, is performed in order to estimate the degree of the reactivity of the pulmonary vascular bed. This invasive evaluation in the catheterization laboratory has important prognostic and therapeutic implications in the follow up of these patients. In this paper, the authors review indications, methodology, and interpretation of the results of the hemodynamic assessment in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension.

Key words: pulmonary arterial hypertension, hemodynamic assessment, vasodilators, nitric oxide.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2006;2:87-92)
RSCESP (72594)-1597

REFERÊNCIAS

1. Galié N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higembottan T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension on the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:2243-78.
2. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:35S-62S.
3. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;116:343-9.
4. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:780-8.
5. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327:76-81.
6. Galie N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic test in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1995;75:55A-62A.
7. Raffy O, Azarian R, Brenot F, Parent F, Sitbon O, Petitpretz P, et al. Clinical significance of the pulmonary vasodilator response during short-term infusion of prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1996;93:484-8.
8. Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Taravella O, Fartoukh M, Parent F, et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying

-
- responders to oral calcium channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 1998;12:265-70.
9. Sitbon O, Humbert M, Ioos V, et al. Who benefits from long-term calcium-channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? *Am J Resp Crit Care Med.* 2003;167.
 10. Schrader BJ, Inbar S, Kaufmann L, Vestal RE, Rich S. Comparison of the effects of adenosine and nifedipine in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:1060-4.
 11. Groves BM, Badesch DB, Turkevich D, et al. Correlation of acute prostacyclin response in primary (unexplained) pulmonary hypertension with efficacy of treatment with calcium channel blockers and survival. In: Weir K, ed. *Ion flux in pulmonary vascular control.* New York, NY: Plenum Press; 1993. p. 317-30.
 12. Sitbon O, Brenot F, Denjean A, Bergeron A, Parent F, Azarian H, et al. Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension: a dose response study and comparison with prostacyclin. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:384-9.
 13. Ricciardi MJ, Knight BP, Martinez FJ, Rubenfire M. Inhaled nitric oxide in primary response to nifedipine. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1267-8.
 14. Opitz CF, Wensel R, Bettmann M, Schaffarczyk R, Linscheid M, Hetzer R, et al. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension: comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *Eur Heart J.* 2003;24:356-65.

ANTONIO AUGUSTO LOPES

Instituto do Coração (InCor) – HC-FMUSP

Endereço para correspondência:

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – Bloco II – AB – CEP 05403-900 – São Paulo – SP

Nos últimos 15 anos, houve grandes avanços no tratamento da hipertensão pulmonar, sobretudo com a padronização do uso das assim chamadas “novas drogas”, que incluem prostanóides, antagonistas da endotelina e inibidores de fosfodiesterases. É importante, entretanto, lembrarmos que apenas algumas formas da hipertensão pulmonar têm sido estudadas quanto às possibilidades terapêuticas. Além do efeito vasodilatador esperado, é possível que, a longo prazo, algumas dessas drogas atuem sobre outros mecanismos ligados à remodelagem vascular pulmonar. Antes de se iniciar qualquer tipo de tratamento, quatro princípios devem ser observados: 1) o diagnóstico etiológico é imperativo; 2) a maneira como o efeito terapêutico será medido deve estar muito clara, com avaliação antes e após; 3) os benefícios e possíveis efeitos adversos das drogas devem ser monitorados por equipe especializada; e 4) o tratamento deve ser baseado em consensos, mas prescrito de maneira individualizada.

Palavras-chave: hipertensão pulmonar, vasodilatadores, prostanóides, antagonistas de endotelina, inibidores de fosfodiesterases.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2006;2:93-101)
RSCESP (72594)-1598

INTRODUÇÃO

O tratamento da hipertensão pulmonar sofreu modificações importantes nos últimos 25 anos. Até a década de 1980, no final do último século, quase nenhuma padronização havia se delineado. Na década de 1990, graças a estudos randomizados, o epoprostenol (derivado da prostaciclina para uso intravenoso) surge como ferramenta terapêutica eficaz no controle das alterações hemodinâmicas e funcionais em pacientes com hipertensão pulmonar. Nos últimos 10 anos, diversas drogas têm sido desenvolvidas e testadas, e algumas delas já possuem níveis de evidência que permitem seu uso na prática clínica¹⁻³. Essas novas drogas pertencem, em sua maioria, a uma das seguintes três categorias farmacológicas: 1) prostanóides; 2) antagonistas de receptores de endotelina; e 3) inibidores de fosfodiesterases. Vistas em conjunto, essas drogas têm acrescentado qualidade de vida e so-

brevida a pacientes com hipertensão arterial pulmonar, embora tenham sido empregadas também em outras formas de hipertensão pulmonar que não a hipertensão arterial pulmonar. Em Evian, na França, em 1998, e, a seguir, em Veneza, na Itália, em 2003, procurou-se normatizar uma série de condutas para o manejo da hipertensão pulmonar. Essa padronização, que inclui evidentemente os aspectos terapêuticos, pode ser encontrada nos consensos sobre o assunto¹⁻³.

O QUE DEVE SER ESPERADO DO TRATAMENTO

De maneira bastante simples, o efeito de um tratamento dado, em pacientes com hipertensão pulmonar, pode ser avaliado, por exemplo, por meio da aplicação de questionários de qualidade de vida, sendo o SF-36 o mais amplamente utilizado⁴. Além disso, é necessária a avaliação funci-

onal por meio do teste de caminhada de seis minutos (TC6M), bastante usado na maioria dos ensaios clínicos, dada a sua simplicidade. Entretanto, é necessário que o teste seja realizado de acordo com uma padronização e a orientação para tanto está disponível para consulta⁵. Hoje, considera-se inadmissível que um paciente seja submetido a certa modalidade de tratamento sem que tenha seu TC6M realizado antes e seqüencialmente após seu início. Na avaliação de pacientes com hipertensão pulmonar, o TC6M tem nível “A” de recomendação quando realizado de maneira seriada. Com relação à interpretação do TC6M, a Tabela 1 fornece o significado funcional de alguns limites de distância percorrida.

Tabela 1. Significado funcional do teste de caminhada de seis minutos em pacientes com hipertensão pulmonar.

Distância percorrida	Interpretação
Inferior a 150 m	Limitação grave
Entre 150 m e 380 m	Limitação importante
Entre 380 m e 450 m	Limitação moderada
Superior a 450 m	Limitação discreta

m = metros.

Quando se considera um grupo de pacientes, só se pode falar em melhora clínica quando o tratamento selecionado promove aumento médio da distância caminhada de aproximadamente 50 m em relação ao placebo. Em termos individuais, são considerados de mau prognóstico, candidatos, portanto, à reorientação terapêutica, os pacientes que não atingem a marca dos 380 m ao final de três meses de tratamento. Essa interpretação, entretanto, requer cuidado. Há pacientes em classe funcional III/IV, caminhando menos de 150 m na condição basal, que melhoram com o tratamento a ponto de quase dobrar a distância em três meses, embora não atinjam os 380 m. Alguns desses pacientes podem experimentar melhora progressiva, a ponto de ultrapassar os 400 m percorridos após seis meses ou um ano de tratamento. O benefício deve portanto ser julgado em caráter individual.

Evidentemente há outras formas de se avaliar a resposta terapêutica e idealmente seria preciso lançar mão de algumas delas para se obter segurança. Podem ser citados o estudo hemodinâmico, por meio do cateterismo cardíaco, e em caráter não-invasivo as variáveis ecocardiográficas e de ressonância magnética. Em centros terciários,

o ganho em capacidade funcional pode ser avaliado pela medida do consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}) por meio de exame ergoespirométrico.

QUE MODALIDADES DE HIPERTENSÃO PULMONAR SÃO ABORDÁVEIS SOB O PONTO DE VISTA DE TRATAMENTO?

São as seguintes as modalidades diagnósticas mais presentes nas casuísticas dos ensaios terapêuticos envolvendo novas drogas, e que, portanto, devem ser consideradas como as mais apropriadas para a abordagem com esses agentes: hipertensão arterial pulmonar idiopática, em suas formas esporádica e familiar⁶⁻¹⁹; hipertensão arterial pulmonar associada a cardiopatias congênitas com “shunts” entre as cavidades cardíacas esquerdas e direitas^{9, 11, 15, 16, 18, 20-22}; e hipertensão arterial pulmonar associada a doenças do tecido conectivo, notadamente a esclerose sistêmica progressiva^{9-12, 14-16, 23}. Outras modalidades menos presentes nas grandes casuísticas são a hipertensão arterial pulmonar associada ao uso de anorexígenos orais¹⁰, à infecção pelo vírus HIV⁹, à hipertensão portal⁹ e ao tromboembolismo pulmonar crônico^{10, 24}. Há também algumas evidências que dão suporte às assim chamadas “novas drogas” em pacientes pediátricos²⁵⁻²⁷. Essas observações servem para enfatizar a necessidade do diagnóstico etiológico correto na hipertensão pulmonar.

MEDIDAS TERAPÊUTICAS GERAIS

As medidas gerais incluem agentes anticongestivos, oxigenoterapia e anticoagulação. Embora não estejam associadas a alto nível de evidência (em geral correspondem ao nível “C”), essas medidas são amplamente utilizadas no tratamento de pacientes com hipertensão pulmonar. Com relação aos anticongestivos, os digitálicos e diuréticos têm níveis IIB/C e I/C de recomendação/evidência, respectivamente. Os diuréticos devem ser utilizados com cautela, quando absolutamente necessário, pois a contração do espaço intravascular é extremamente mal tolerada por esses pacientes. A administração crônica de oxigênio, em caráter domiciliar, pode ser útil para alguns pacientes, correspondendo ao nível IIA/C; em geral é feita por cateter nasal, fluxo de 2 a 3 l/min, por períodos não inferiores a 10 horas diárias. A anticoagulação oral crônica com warfarina (nível IIA/C em hipertensão arterial pulmonar idiopática e IIB/C em outras formas) tem efeito positivo demonstrado com respeito à curva de sobrevida de pacientes com hipertensão pulmonar²⁸.

MEDIDAS TERAPÊUTICAS ESPECÍFICAS

Os principais recursos medicamentosos considerados hoje no manuseio de pacientes com hipertensão pulmonar encontram-se dispostos na Tabela 2, com os respectivos níveis de recomendação e evidência. Os bloqueadores de canais de cálcio (nifedipina, diltiazem) podem ser úteis em pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática⁶, mas seu uso é restrito a cerca de 10% a 20% dos casos, correspondendo aos indivíduos com resposta vasodilatadora positiva durante o estudo hemodinâmico (ver adiante). Os demais medicamentos relacionados na Tabela 2 foram desenvolvidos para uso intravenoso, subcutâneo, inalatório ou oral e pertencem fundamentalmente a três categorias farmacológicas: os prostanóides, os antagonistas de receptores de endotelina e os inibidores de fosfodiesterases.

Prostanóides

O epoprostenol, derivado da prostaciclina para uso endovenoso, ainda constitui a droga “padrão-ouro” para o tratamento de pacientes com hipertensão pulmonar. Desde os estudos clássicos, realizados na década de 1990^{7, 8, 22, 29}, até as publicações mais recentes¹³, a droga tem demonstrado efeito significativo sobre variáveis hemodinâmicas, capacidade funcional e sobrevida em várias formas de hipertensão arterial pulmonar. A droga é aprovada nos Estados Unidos e na Europa, constituindo tratamento de eleição para pacientes inclusive em classe funcional IV, com níveis I/A de recomendação e evidência. Apresenta como inconvenientes o alto custo do tratamento (cerca de 150 a 200 mil dólares por paciente por ano) e a necessidade de cateter venoso central permanente. Na tentativa de contornar o último problema, foi desenvolvido o treprostinil para uso subcutâneo, testado com sucesso em pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática e hipertensão arterial pulmonar associada a doenças do tecido conectivo ou cardiopatias congênitas¹¹. Pode ser utilizado em pacientes em classe funcional III ou IV (recomendação/evidência IIa/B), mas apresenta, como inconveniente, dor no local da infusão (85% dos casos), com necessidade de suspensão em 8% dos pacientes em decorrência de inflamação local. O iloprost constitui a alternativa de uso inalatório entre os prostanóides desenvolvidos, com aprovação na Europa para pacientes portadores de hipertensão arterial pulmonar idiopática e também hipertensão arterial pulmonar associada ao tromboembolismo pulmonar, à esclerodermia e ao uso de drogas anorexígenas. Apresenta nível de recomendação/evidência IIa/B para pacientes em classe funcional III^{10, 30}. Sua versão para uso endovenoso

pode ser eficaz em classe funcional IV, com nível IIa/C nessa categoria de pacientes³¹. O iloprost de uso inalatório apresenta o inconveniente de ter meia-vida relativamente curta, sendo necessárias cerca de seis administrações diárias. Finalmente, o beraprost foi desenvolvido como alternativa para utilização oral, tendo sido testado em portadores de hipertensão arterial pulmonar idiopática e hipertensão arterial pulmonar associada a doenças do tecido conectivo, cardiopatias congênitas, hipertensão portal e infecção pelo vírus HIV⁹. É aprovado para uso apenas no Japão, possuindo nível de recomendação/evidência IIb/B em pacientes em classe funcional III.

Antagonistas de receptores de endotelina

O bosentan (registrado no Brasil como bosentana) tem sido o antagonista mais amplamente estudado e utilizado, com impacto positivo já demonstrado na capacidade funcional, variáveis hemodinâmicas e sobrevida de pacientes com hipertensão arterial pulmonar^{12, 19, 20, 21, 26, 27}. Trata-se de antagonista de receptores ET_A e ET_B de endotelina, inicialmente testado em pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática e hipertensão arterial pulmonar associada a doenças do tecido conectivo¹² e subseqüentemente utilizado em outras formas de hipertensão arterial pulmonar, incluindo cardiopatias congênitas^{20, 21} e hipertensão arterial pulmonar acometendo pacientes pediátricos^{26, 27}. O bosentan é aprovado nos Estados Unidos, na Europa e no Brasil para uso em pacientes com hipertensão arterial pulmonar em classe funcional III, com nível I/A de recomendação e evidência, podendo ser utilizado em indivíduos em classe funcional IV, com nível IIa/B nessa categoria. Após o estudo inicial, BREATHE-1¹², surgem os resultados do estudo BREATHE-2, como uma tentativa de uso combinado de bosentan e epoprostenol³², enquanto no BREATHE-5, ainda não disponibilizado, procura-se verificar o efeito da droga em hipertensão arterial pulmonar associada a cardiopatias congênitas. O principal efeito adverso a ser monitorado é a elevação de enzimas hepáticas acima de três vezes o limite superior da normalidade, em 14,9% dos casos, atingindo níveis oito vezes superiores a esse limite em 4,2% dos indivíduos tratados¹⁹. Surge como alternativa o sitaxsentan, antagonista seletivo de receptores ET_A de endotelina. Testado em pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática associada a doenças do tecido conectivo e a cardiopatias congênitas, demonstrou efeito benéfico sobre a capacidade funcional e variáveis hemodinâmicas^{16, 33, 34}. Os efeitos adversos sobre enzimas hepáticas parecem dependentes de dose, tendo sido observados em 10% dos casos utilizando 300 mg/dia, mas

em nenhum paciente usando 100 mg/dia¹⁶. Pelo fato de ter sido utilizado em estudo controlado, o sitaxsentan recebe atualmente nível “A” de

do-se atualmente em nível “C” de evidência, Também não disponível comercialmente. **Inibidores de fosfodiesterases**

Tabela 2. Tratamento específico da hipertensão arterial pulmonar: principais medicamentos e respectivos níveis de evidência.*

Modalidade	Dose	Forma de uso	Administração	Nível de recomendação/Evidência
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 a dose nos retornos ambulatoriais	Contínuo	Intravenosa	I/A HAPI e DTC classe III e IV IIa/C outros
Treprostinil	Iniciar com 1,25 ng/kg/min Aumentar paulatinamente até a dose máxima tolerada Ajustar a dose nos retornos ambulatoriais	Contínuo	Subcutânea	IIa/B HAPI classe III e IV
Iloprost	2,5 a 5,0 mcg/dose	6 a 9 tomadas	Inalatória	IIa/B HAPI
Iloprost	Iniciar com 0,5 ng/kg/min Aumento progressivo monitorizado	Contínuo	Intravenosa	IIa/C HAPI classe IV
Beraprost	Dose inicial de 80 mcg/dia Aumentar em 80 mcg/dia/semana Dose máxima de 480 mcg/dia	4 tomadas	Oral	IIb/B HAPI
Bosentan	Primeiro mês, 125 mg/dia A seguir, 250 mg/dia	2 tomadas	Oral	I/A HAPI e escleroderma classe III IIa/B HAPI e escleroderma classe IV
Bosentan (uso pediátrico)	Entre 10 kg e 20 kg: 31,25 mg/dia, 1º mês 62,5 mg/dia, a seguir Entre 21 kg 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/10 kg peso/dia	3 tomadas	Oral	C
Sitaxsentan	100 mg/dia	1 tomada	Oral	A
Atriosseptostomia com balão				IIa/C
Transplante pulmonar				I/C

* Diretriz “Diagnóstico, Avaliação e Terapêutica da Hipertensão Pulmonar”, Sociedade Brasileira de Cardiologia (<http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2005/039.asp>).

evidência, não estando disponível no mercado. Já o ambrisentan, também antagonista seletivo, foi testado em estudo não controlado, encontram-

Embora haja diversos inibidores de fosfodiesterases disponíveis comercialmente, com efeito potencial sobre a circulação pulmonar (dipiridamol,

milrinone), o sildenafil (registrado no Brasil como sildenafil), um inibidor da fosfodiesterase-5, é o agente dessa categoria mais especificamente testado para uso clínico em hipertensão arterial pulmonar. Estudos envolvendo indivíduos com hipertensão arterial pulmonar idiopática e hipertensão arterial pulmonar associada a doenças do tecido conectivo e a cardiopatias congênitas têm demonstrado efeito benéfico sobre a capacidade funcional e variáveis hemodinâmicas quando a droga é utilizada cronicamente^{15, 17, 18, 35}. Entre estes, encontra-se o estudo multicêntrico, randomizado e controlado por placebo (SUPER-1) cujos resultados já são conhecidos¹⁵. Os efeitos têm sido testados também comparativamente ao bosentan, quando ambas as drogas são usadas em monoterapia²³. Há evidência de efeito benéfico em pacientes com hipertensão arterial pulmonar associada a fibrose pulmonar, identificado em estudo controlado³⁶. O sildenafil é aprovado nos Estados Unidos, na Europa e no Brasil para uso em pacientes em classe funcional III, com nível I/A de recomendação e evidência. O principal efeito adverso a ser monitorado são alterações visuais para cor, em geral transitórias. Entretanto, em vista de efeito potencial dos inibidores de fosfodiesterase sobre a retina, o exame de fundo de olho periódico torna-se obrigatório.

Associações medicamentosas

A literatura a respeito de tratamento combinado é escassa^{14, 37, 38}, e em algumas situações o benefício não foi demonstrado³². Mesmo assim, o que se observa, embora ainda sem base de evidência, é uma tendência a maior agressividade na proposição do esquema inicial. Há quem proponha a associação de drogas como “primeira linha” de tratamento em formas graves de hipertensão arterial pulmonar, como aquela associada à esclerodermia e à infecção pelo vírus HIV. Além disso, os critérios de “piora clínica”, e que, portanto, orientarão o segundo passo em termos de tratamento (possivelmente com a combinação de drogas), estão se tornando mais estridentes. Hoje, em muitos centros, o decréscimo de 10 a 15 metros na distância caminhada em seis minutos já constitui indicação para mudança da orientação terapêutica. As associações mais encontradas na literatura (embora com um único estudo duplo-cego e controlado, sem efeito benéfico demonstrado) envolvem o epoprostenol, o bosentan (bosentana), o iloprost e o sildenafil (sildenafil). O tratamento medicamentoso com combinação de drogas apresenta nível IIb/C de recomendação/evidência para pacientes em classe funcional IV que não respondem à monoterapia. Nos países em que não se dispõe do epoprostenol (nível I/A nessa indicação), a asso-

ciação entre as outras drogas torna-se imprescindível no manuseio de pacientes em classe IV.

Septostomia atrial e transplante pulmonar

A septostomia atrial com cateter-balão e o transplante pulmonar são intervenções reservadas a pacientes em fases avançadas da doença, nos quais as outras medidas não resultaram em melhora significativa. Em particular, a septostomia atrial é recomendada somente em centros terciários com experiência na realização do procedimento³⁹. A abertura inadvertida de uma ampla comunicação entre os átrios em geral acarreta redução aguda da pressão de enchimento do ventrículo direito e queda abrupta do débito cardíaco, podendo resultar em óbito.

ALGORITMO DE ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA

O algoritmo apresentado na Figura 1 foi confeccionado com base nos consensos mais recentes sobre os aspectos terapêuticos. Entretanto, algumas observações são importantes quanto a sua aplicação. Os algoritmos têm sido construídos e aperfeiçoados fundamentalmente com base em informações oriundas de pacientes adultos, portadores de hipertensão arterial pulmonar. A transposição das recomendações para outras formas de hipertensão pulmonar não é apropriada e sua aplicação em pacientes pediátricos precisa ser vista com restrições.

O teste de vasorreatividade pulmonar por meio do cateterismo cardíaco direito, proposto para a seleção de pacientes candidatos ao uso crônico de bloqueadores de canais de cálcio, foi validado apenas para paciente portadores de hipertensão arterial pulmonar idiopática. Com essa finalidade específica, não há evidência de que as informações obtidas possam ser úteis em outras formas de hipertensão pulmonar. Mesmo assim, o cateterismo cardíaco para prova aguda de vasorreatividade é considerado procedimento de alto risco em crianças e adolescentes jovens com formas avançadas de hipertensão arterial pulmonar idiopática, na presença de grave disfunção ventricular direita, que necessitam anestesia geral para a realização do exame. Nessas circunstâncias, a indicação deve ser feita com restrições e discutida caso a caso.

A proporção de pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática que apresenta resposta positiva ao teste agudo de vasorreatividade não ultrapassa o limite dos 10% a 15%. Em verdade, os melhores candidatos ao uso crônico de bloqueadores de canais de cálcio são pacientes em classe funcional II, nos quais o estímulo vasodilatador promove a quase normalização dos parâmetros hemo-

dinâmicos (isto é, redução acentuada das pressões e resistência vascular em território pulmonar).

Durante o teste agudo de vasorreatividade pulmonar, a pressão “wedge” precisa ser registrada com cuidado. Há pacientes com envolvimento significativo do território venoso pulmonar no processo vaso-oclusivo, nos quais o estímulo vasodilatador promove aumentos acentuados da pressão “wedge”, que pode chegar a níveis próximos ou superiores a 30 mmHg. Isso também pode ocorrer em pacientes com “fisiologia restritiva” do ventrículo esquerdo. Esses casos são de alto risco para o uso de quaisquer vasodilatadores, pela possibilidade de desenvolvimento de edema pulmonar. Em casos com ele-

vação da pressão “wedge”, o cateterismo cardíaco esquerdo torna-se obrigatório.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No que diz respeito ao tratamento da hipertensão pulmonar, saímos de uma era em que praticamente não havia recursos eficazes e entramos em outra, em que a aplicação correta das diversas medidas disponíveis é necessária, e em que nenhum dos passos pode ser negligenciado. As novas drogas estão aí, são úteis no manuseio dos pacientes, mas seu uso correto precisa ser aprendido. Acima de tudo precisamos nos lembrar de que nenhum fármaco pode ser prescrito sem que tenhamos for-

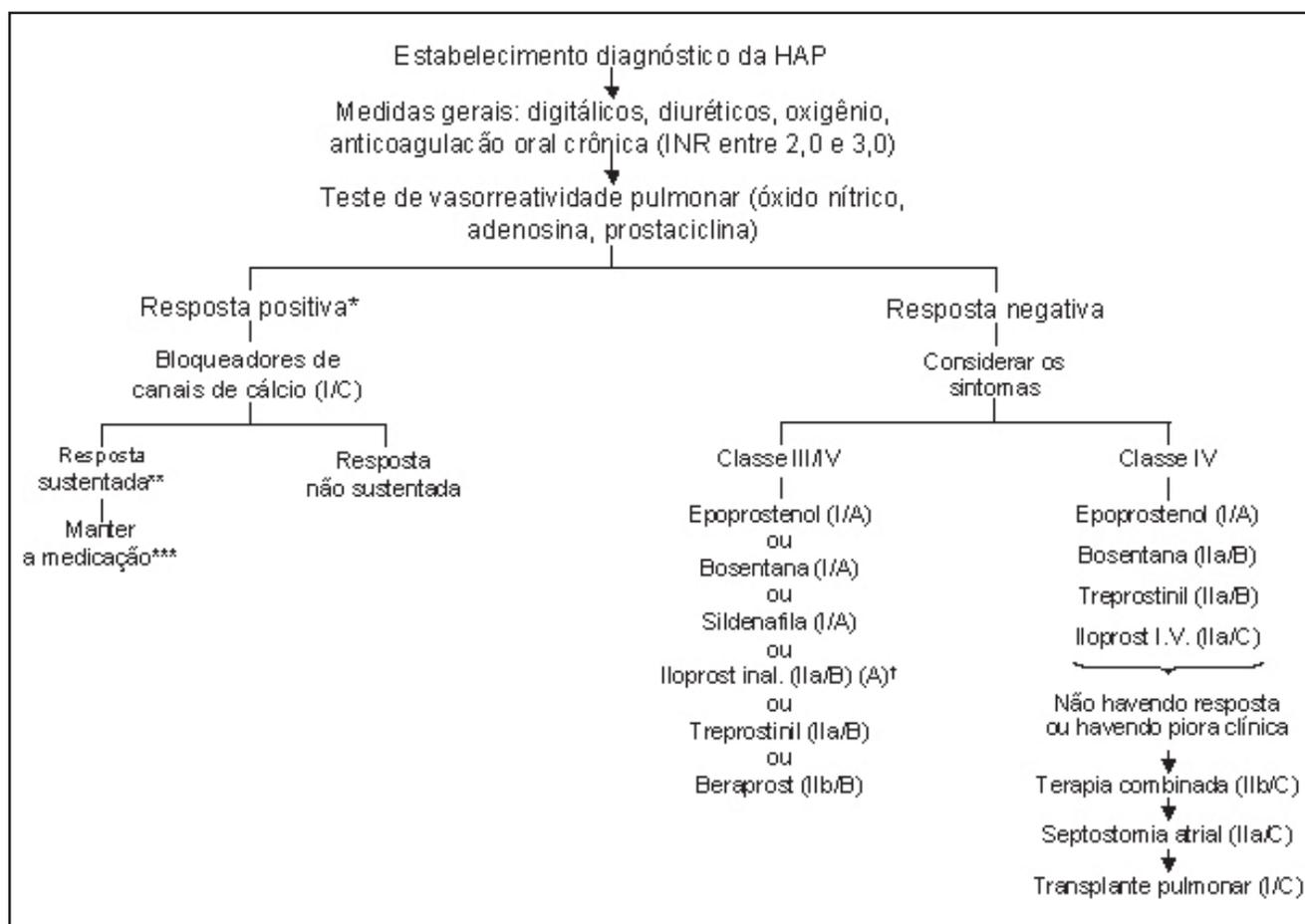


Figura 1. Algoritmo de orientação terapêutica na hipertensão arterial pulmonar, sendo apresentados os níveis de recomendação e evidência atuais.

* Os casos ideais têm redução acentuada das variáveis hemodinâmicas, quase chegando à normalização.

** Condições clínicas estáveis, paciente em classe funcional II.

*** Atualmente há estudos em andamento, com o objetivo de validar novas drogas para pacientes em classe funcional II.

† Nível “A” em hipertensão arterial pulmonar idiopática classe funcional III.

HAP = hipertensão arterial pulmonar; INR = “International Normalized Ratio”; inal. = inalatório; I.V. = por via intravenosa.

mas objetivas de medir e avaliar seus benefícios e efeitos indesejáveis ao longo do tempo. Trata-se de drogas que têm efeito limitado sobre a doença, em particular quando são utilizadas isoladamente, de forma que a prescrição inicial assim como a escolha dos esquemas alternativos precisam ser baseadas em conhecimentos que vão sendo renovados ao longo do tempo. É preciso lembrar que o

tratamento, qualquer que seja ele, é sempre proposto em base individual. Individualizar não significa abandonar aquilo que é recomendado pelos consensos, mas, sim, ajustar as medidas terapêuticas disponíveis à condição mais realista possível do paciente, em suas peculiaridades de resposta e estilo de vida.

TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION

ANTONIO AUGUSTO LOPES

Significant improvement in the treatment of pulmonary hypertension has been observed in the last 15 years, with development of the so called “new therapeutic options”, including prostanoids, endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase inhibitors. Importantly, some but not all forms of pulmonary hypertension have been included in the therapeutic trials. Some of the “new drugs” may have chronic effects on the pulmonary circulation other than simple vasodilatation. On the other hand, most drugs have been tested on a short-term basis, and their chronic (including adverse) effects are still a matter of observation and investigation. Important issues must be considered for all patients before administration of any drugs: 1) establishment of etiology is mandatory; 2) measurements of treatment effects must be performed as to detect improvement of clinical deterioration; 3) possible adverse effects must be carefully monitored; and 4) treatment must be planned based on evidence, but the therapeutic strategies must be established on individual basis.

Key words: pulmonary hypertension, vasodilators, prostanoids, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase inhibitors.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2006;2:93-101)
RSCESP (72594)-1598

REFERÊNCIAS

1. Rubin LJ. American College of Chest Physicians. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126 Suppl:1S-92S.
2. Galie N. The Task Force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2004;25: 2243-78.
3. Galie N, Rubin LJ (eds). Pulmonary arterial hypertension: epidemiology, pathobiology, assessment, and therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 Suppl:1S-90S.
4. Ware JE Jr. SF-36 health survey update. *Spine*. 2000;25:3130-9.
5. ATS Committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166: 111-7.
6. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on sur-

- vival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992;327:76-81.
7. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, Caldwell EJ, Long WA, Levy PS. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med.* 1994;121:409-15.
 8. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1996;334:296-302.
 9. Galiè N, Humbert M, Vachiéry J-L, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, 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;39:1496-502.
 10. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higebottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347:322-9.
 11. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:800-4.
 12. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346:896-903.
 13. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension. Prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:780-8.
 14. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:158-64.
 15. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005;353:2148-57.
 16. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, et al. STRIDE-1: Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:441-7.
 17. Sastry BKS, Narasimhan C, Krishna-Reddy N, Soma-Raju B. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1149-53.
 18. Barreto AC, Franchi SM, Castro CRP, Lopes AA. One-year follow-up of the effects of sildenafil on pulmonary arterial hypertension and veno-occlusive disease. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38:185-95.
 19. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galiè N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2005;25:244-99.
 20. Apostolopoulou SC, Manginas A, Cokkinos DV, Ramos S. Effect of oral endothelin antagonist bosentan on the clinical, exercise, and haemodynamic status of patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease. *Heart.* 2005;91:1447-52.
 21. Gatzoulis MA, Rogers P, Li W, Harries C, Cramer D, Ward S, et al. Safety and tolerability of bosentan in adults with Eisenmenger physiology. *Intern J Cardiol.* 2005;89:147-51.
 22. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation.* 1999;99:1858-65.
 23. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, Tunariu N, Gin-Sing W, Banya WA, et al. Sildenafil versus endothelin receptor antagonist for pulmonary hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1292-7.
 24. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1139-41.
 25. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for pulmonary hypertension in children. *Circulation.* 1999;99:1197-208.
 26. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, Widlitz A, Schmitt K, Doran A, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73:372-82.
 27. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, Doran A, Claussen LR, Yung D, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:697-704.
 28. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation.* 1984;70:580-7.
 29. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM,

- Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prosta-cyclin) therapy in primary pulmonary hyper-tension. *N Engl J Med.* 1998;338:273-7.
30. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerding S, Ad-ler-Schuermeier A, Spiekerkoetter E, Nieder-meyer J, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized ilo-prost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med.* 2000;342:1866-70.
31. Hoeper MM, Spiekerkoetter E, Westerkamp V, Gatzke R, Fabel H. Intravenous iloprost for treatment failure of aerosolised iloprost in pul-monary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2002;20:339-43.
32. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galiè N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Res-pir J.* 2004;24:353-9.
33. Langleben D, Brock T, Dixon R, Barts R. STRIDE 1: Effects of the selective ETA recep-tor antagonist, sitaxsentan sodium, in a pati-ent population with pulmonary arterial hyper-tension that meets traditional inclusion crite-ria of previous pulmonary arterial hypertensi-on trials. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;44 Suppl 1:S80-S84.
34. Frost AE, Langleben D, Oudiz E, Hill N, Horn E, McLaughlin V, et al. STRIDE 1: The 6-min walk test (6MW) as an efficacy endpoint in pulmonary arterial hypertension clinical trials: demonstration of a ceiling effect. *Vascul Phar-macol.* 2005;43:36-9.
35. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, Webs-ter L, Wu X-C, Lien D, et al. Long-term treat-ment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in pa-tients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2003;108:2066-9.
36. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Scher-muly RT, Olschewski H, Weissmann N, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pul-monary hypertension: a randomized control-led trial. *Lancet.* 2002;360:895-900.
37. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Ols-chewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hyper-tension. *Ann Intern Med.* 2002;136:515-22.
38. Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, Wink-ler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination the-rapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2004;24:1007-10.
39. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Baustista E, Martinez-Guerra ML, Zaballos M, et al. Gra-ded balloon dilation atrial septostomy in seve-re primary pulmonary hypertension. A thera-peutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:297-304.

HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR ASSOCIADA A CARDIOPATIAS CONGÊNITAS

CÉLIA MARIA CAMELO SILVA
CAMILA MAGNO SOZINHO
ANDRÉIA DE FÁTIMA CARVALHO

Setor de Cardiologia Pediátrica – Disciplina de Cardiologia –
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM

Endereço para correspondência:

Alameda Jauaperi, 910 — ap. 164 — CEP 04523-014 — São Paulo — SP

A hipertensão arterial pulmonar é frequentemente encontrada nas cardiopatias congênitas associadas a hiperfluxo pulmonar secundário a grandes “shunts” da esquerda para a direita. A hipertensão pulmonar é um fator complicador importante no tratamento desses pacientes, podendo impedir a correção cirúrgica da cardiopatia naqueles com doença vascular pulmonar já estabelecida. O diagnóstico precoce e o conhecimento da história natural do defeito cardíaco usualmente levam à prevenção da doença vascular pulmonar, por permitir seu fechamento em tempo adequado. Nos pacientes que têm diagnóstico tardio, prever o prognóstico após a correção cirúrgica, na presença de resistência vascular pulmonar elevada, requer avaliação clínica criteriosa. Para os pacientes com doença vascular pulmonar irreversível, o tratamento clínico convencional continua indicado, embora novos medicamentos demonstrem seus efeitos potenciais sobre variáveis hemodinâmicas e sobrevida. Após a falência ao tratamento clínico otimizado, existe a opção de transplante pulmonar.

Palavras-chave: hipertensão pulmonar, cardiopatia congênita, síndrome de Eisenmenger.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2006;2:102-8)
RSCESP (72594)-1599

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial pulmonar é frequentemente encontrada nas cardiopatias congênitas associadas a hiperfluxo, e constitui um fator complicador importante, contra-indicando a correção cirúrgica em alguns casos. A velocidade de desenvolvimento da doença vascular pulmonar varia de acordo com o tipo do defeito intracardíaco. Assim, o reconhecimento precoce e o conhecimento da história natural da cardiopatia usualmente permitem a prevenção de sua evolução, auxiliando na indicação cirúrgica em tempo adequado¹. Em pacientes diagnosticados tardiamente, prever o resultado da correção cirúrgica em presença de

resistência vascular pulmonar elevada requer avaliação meticulosa.

DEFINIÇÃO

A hipertensão pulmonar é definida como pressão média na artéria pulmonar > 25 mmHg em repouso e > 30 mmHg durante o esforço. Nas cardiopatias congênitas, a hipertensão pulmonar pode ocorrer por hiperfluxo pulmonar, hiper-resistência ou ambos. Considera-se hipertensão arterial pulmonar reativa aquela secundária à cardiopatia congênita com “shunt” sistêmico-pulmonar, usualmente em sua fase inicial de hiperfluxo. Aquela por hiper-resistência (doença vascular pulmonar

estabelecida) usualmente desenvolve-se mais tardiamente, após período de hipertensão reativa. Em alguns pacientes com defeitos grandes, a hiper-resistência ocorre sem “shunt” da esquerda para a direita prévio, ou seja, a fase reativa. É intrigante o fato de que, entre pacientes com o mesmo defeito congênito de base, alguns desenvolvem doença vascular pulmonar grave no primeiro ano de vida, enquanto outros mantêm níveis tensionais menos elevados, permitindo a correção da cardiopatia mais tardiamente, sugerindo que exista algum fator de suscetibilidade individual. Acredita-se que isso se deva a peculiaridades de cada paciente no desenvolvimento do processo de remodelagem vascular pulmonar.

PATOLOGIA DA HIPERTENSÃO PULMONAR

A resposta estrutural dos vasos ao aumento da pressão arterial e do fluxo pulmonar é variada e ainda não completamente esclarecida. As lesões na hipertensão arterial pulmonar secundária a cardiopatias congênitas apresentam várias características semelhantes às da hipertensão pulmonar idiopática, culminando com extenso remodelamento vascular e trombose². Embora raro, algumas crianças já nascem com doença vascular pulmonar, que em geral começa quando a vasculatura falha em se adaptar normalmente à vida extra-uterina. O aumento do fluxo pulmonar, com pouco aumento da pressão, causa extensão muscular periférica, e simultaneamente as artérias maiores apresentam espessamento medial com hipertrofia das células musculares lisas e quantidade excessiva de tecido conjuntivo depositada nas camadas média e adventícia. O aumento pós-natal dos miofilamentos contráteis é acelerado, e a concentração dos mesmos usualmente presente aos 6 meses é atingida nas primeiras semanas de vida. O número de artérias intra-acinares encontra-se reduzido em casos de maior gravidade.

EVOLUÇÃO DA HIPERTENSÃO PULMONAR NAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS

Alguns pacientes apresentam predisposição genética para desenvolver doença vascular pulmonar; nesses casos, a cardiopatia congênita funcionaria apenas como um fator desencadeante. Além disso, diversos fatores fisiológicos podem influenciar a gravidade e a rapidez da progressão da doença vascular pulmonar. A seguir, são apresentados alguns desses fatores.

Tamanho do defeito

As grandes comunicações, ou seja, aquelas que

não deixam diferencial pressórico entre os dois lados do coração durante todo o ciclo cardíaco, mais freqüentemente evoluem com hipertensão arterial pulmonar. Por exemplo, nos pacientes portadores de comunicação interventricular, apenas 3% dos casos com defeitos pequenos desenvolvem o quadro, em contraste com 50% daqueles com defeitos grandes.

Localização do defeito

A hipertensão arterial pulmonar é mais comum nos defeitos distais à valva tricúspide, os chamados defeitos pós-tricuspídeos, como grandes comunicações interventriculares, persistência do canal arterial, defeito do septo atrioventricular, janela aortopulmonar e “truncus arteriosus comunis”. Já nos defeitos proximais à valva tricúspide, chamados pré-tricuspídeos (por exemplo, comunicação interatrial), a hipertensão arterial pulmonar é incomum; quando ocorre, geralmente o paciente já atingiu a idade adulta. Das comunicações interatriais, as do tipo seio venoso em especial apresentam risco maior de até 16%, contra 4% no tipo “ostium secundum”³.

Tipo de cardiopatia

Entre as cardiopatias de alto risco para hipertensão arterial pulmonar está a transposição das grandes artérias, principalmente quando associada a grande comunicação interventricular ou persistência do canal arterial, podendo evoluir precocemente com doença vascular pulmonar irreversível.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Em crianças cardiopatas com “shunt” esquerda-direita, a natureza das anormalidades anatômicas pode influenciar o quadro clínico, mas quando a doença vascular pulmonar se desenvolve a maioria dos achados torna-se comum a todos os tipos de cardiopatias congênitas. Na infância, o quadro de hiperfluxo pulmonar é freqüentemente associado aos sinais de insuficiência cardíaca (cansaço às mamadas, baixo ganho ponderal, infecções pulmonares de repetição). Paradoxalmente, esses sinais costumam melhorar à medida que a doença progride. Sem a correção do defeito, a resistência pulmonar continua a aumentar, até que o “shunt” se torna bidirecional ou direita-esquerda. Essa situação fisiológica é conhecida com o nome de síndrome de Eisenmenger, definida como hipertensão arterial pulmonar em nível sistêmico, com “shunt” reverso em qualquer nível.

Os pacientes com doença avançada apresentam baixa capacidade física, cianose central, ba-

quietamento digital, policitemia, e podem desenvolver hemoptise. Ao exame clínico, observam-se pulsos normais ou diminuídos, impulsões de ventrículo direito, "click" de ejeção pulmonar seguido por sopro sistólico curto, e um componente pulmonar da segunda bulha muito hiperfonético e até palpável. Ocasionalmente ausculta-se sopro de insuficiência pulmonar e, mais tarde, insuficiência tricúspide por disfunção do ventrículo direito.

Pacientes submetidos a correção da cardiopatia na presença de resistência vascular pulmonar elevada necessitam seguimento cuidadoso a longo prazo, inclusive com recateterização. Caso a resistência pulmonar não diminua, os pacientes devem ser avaliados e tratados como na hipertensão pulmonar idiopática, sem esperar deterioração clínica. O objetivo é melhorar a qualidade de vida e a sobrevida, retardando a necessidade de transplante pulmonar.

AVALIAÇÃO DAS POSSIBILIDADES TERAPÊUTICAS

Em muitos pacientes com cardiopatia congênita, principalmente quando diagnosticada tardiamente, uma decisão necessária e difícil é determinar se o paciente apresenta hipertensão arterial pulmonar ainda compatível com tratamento cirúrgico ou doença vascular pulmonar já estabelecida. Há, portanto, necessidade de avaliação acurada da reatividade do leito vascular pulmonar, sendo fundamental prever se o mesmo responderá favoravelmente a agentes farmacológicos. Os recentes avanços terapêuticos provavelmente permitirão a correção cirúrgica em pacientes com resistência vascular pulmonar anormalmente alta, embora esse seja ainda um assunto a ser investigado. O conhecimento do risco potencial para o desenvolvimento de crises de hipertensão pulmonar obriga a monitorização com cateter na artéria pulmonar e no átrio esquerdo no pós-operatório. Em alguns casos, recomenda-se inclusive iniciar a terapêutica vasodilatadora pulmonar no pré-operatório⁴, com o intuito de diminuir os riscos no período perioperatório.

AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA DO LEITO VASCULAR PULMONAR

Atualmente tenta-se deduzir as alterações pulmonares a partir do quadro clínico e dos achados radiológicos, eletrocardiográficos, ecocardiográficos e hemodinâmicos, sem lançar mão da biópsia pulmonar no primeiro momento.

A radiografia de tórax demonstra hipervascularidade pulmonar quando as alterações são discretas o suficiente para manter o fluxo pulmonar

aumentado, e hipovascularidade na periferia, com graus variados de dilatação do tronco da artéria pulmonar e aumento das cavidades direitas, quando a doença é avançada. O eletrocardiograma em geral apresenta sobrecarga das câmaras direitas ou do ventrículo subpulmonar⁵.

A ecocardiografia é capaz de estimar o valor da pressão sistólica da artéria pulmonar, por meio da insuficiência tricúspide, na ausência de obstrução à via de saída pulmonar. Estima também a pressão média, por meio da regurgitação pulmonar, além de avaliar as funções ventriculares direita e esquerda. Contudo, o cateterismo cardíaco é considerado o exame definitivo, pois determina com acurácia a pressão e a resistência vascular pulmonar^{2,3,5}.

A angiografia encunhada apresenta boa correlação entre as alterações estruturais e funcionais no leito vascular pulmonar nos casos mais graves, todavia não é capaz de discernir entre os graus menos acentuados. A rapidez da redução de calibre das artérias pulmonares é preditiva da gravidade da doença vascular pulmonar⁶.

CÁLCULO DA RESISTÊNCIA VASCULAR PULMONAR

O cálculo da resistência vascular pulmonar é hoje uma das principais indicações para realização de cateterismo cardíaco em crianças portadoras de cardiopatia congênita. É fundamental que os dados sejam coletados cuidadosamente para obtenção de cálculos corretos. Dadas as suas limitações, os resultados devem ser considerados em conjunto com o quadro clínico e os achados de outros exames complementares. Seu cálculo baseia-se na lei de Poiseuille, que relaciona fluxo constante em tubo rígido à pressão, à área, ao comprimento e à viscosidade, e como todo princípio físico não é perfeitamente aplicável ao sistema biológico. O fluxo sanguíneo é pulsátil, não é perfeitamente laminar e as paredes vasculares são distensíveis; dessa forma, a resistência vascular pulmonar não é fixa, e responde a numerosos estímulos mecânicos e humorais. Por exemplo, o paciente sob anestesia, durante o cateterismo, pode ficar levemente hipoventilado, com hipercapnia e acidótico, e todos esses fatores contribuem para a elevação da resistência pulmonar. Apesar dessas considerações, a medida da resistência vascular pulmonar tem sido útil na orientação do tratamento em pacientes com cardiopatia congênita⁷.

TESTE DA VASORREATIVIDADE

A possível reversibilidade do quadro de hipertensão arterial pulmonar é investigada com base

na premissa de que a única alteração significativa no leito vascular pulmonar seja o aumento da muscularização; dessa forma, a circulação responderá a vasodilatadores, como, por exemplo, oxigênio puro (100%), óxido nítrico (10 ppm a 20 ppm) ou prostaciclina⁸. A resposta positiva ao teste agudo com vasodilatador é definida como queda $\geq 20\%$ da resistência vascular pulmonar. A falta de resposta sugere obstrução fixa na microcirculação pulmonar.

BIÓPSIA PULMONAR

Embora não realizada rotineiramente, a biópsia pulmonar pode fornecer dados relevantes para decisão quanto à indicação cirúrgica e ao prognóstico em pacientes com cardiopatia congênita e hipertensão arterial pulmonar. Para ser representativo, o fragmento de biópsia deve ter profundidade adequada no tecido pulmonar (geralmente 1,5 cm) e deve ser analisado por profissional experiente, não só com relação às características qualitativas, mas também quanto aos dados morfológicos das lesões vasculares pulmonares.

CORRELAÇÃO ENTRE ACHADOS ESTRUTURAIS E HEMODINÂMICOS

Os estudos de biópsia pulmonar demonstram que a gravidade das alterações do leito vascular pulmonar tem relação com o estado hemodinâmico. A classificação de Heath e Edwards, proposta em 1958 e baseada nas alterações qualitativas do leito vascular pulmonar, inclui 6 níveis de anormalidades, de acordo com o dano vascular. Esses diferentes níveis foram correlacionados às medidas da pressão, da resistência e do fluxo pulmonar, e ao resultado cirúrgico.

Até algum tempo atrás, as lesões dos níveis I a III eram consideradas benignas, potencialmente reversíveis e compatíveis com comportamento hemodinâmico favorável no período pós-operatório de correção da cardiopatia. Hoje sabe-se que muitos pacientes com alterações de nível III apresentam hipertensão pulmonar grave, algumas vezes com lesões vasculares irreversíveis, e podem ter distúrbios hemodinâmicos graves após a correção do defeito. Hoje, portanto, o nível III de alterações praticamente contra-indica a correção clássica das comunicações. Os níveis acima de III são encontrados em doença avançada. Em alguns casos, o nível I, que se apresenta com hipertrofia medial acentuada das arteríolas pulmonares, pode predizer a ocorrência de crises de hipertensão pulmonar no período pós-operatório imediato. Essas crianças devem ser exaustivamente monitorizadas, e são candidatas potenciais ao uso temporário de

óxido nítrico inalatório.

Uma classificação mais recente, baseada em alterações estruturais precoces, morfológica^{1, 6}, considera que a primeira alteração é a presença de músculo nas artérias periféricas, usualmente não muscularizadas (grau A). O grau B corresponde a hipertrofia significativa da camada média das artérias normalmente muscularizadas. No grau C, além dos achados de hipertrofia da camada média, existe redução do número de arteríolas. Graus morfológicos A e B são refinamentos do nível I da classificação de Heath e Edwards (hipertrofia da média), e o grau C é comumente encontrado nos níveis II e III. Em geral os achados de grau C e as anormalidades mais graves, como Heath e Edwards graus III-VI, correlacionam-se com elevação importante da resistência vascular pulmonar, em geral refratária à ação de vasodilatadores.

TRATAMENTO

Crises de hipertensão pulmonar no período perioperatório

As crises ocorrem no período perioperatório e estão relacionadas à disfunção endotelial⁹, em virtude de efeitos traumáticos da circulação extracorpórea sobre o endotélio e elementos circulantes. O paciente que apresenta resistência pulmonar elevada no pré-operatório, sobretudo com vasorreatividade expressiva, tem maior risco de apresentar crises de hipertensão pulmonar no pós-operatório. Por outro lado, conhecendo-se previamente que a circulação pulmonar responde favoravelmente aos vasodilatadores, o manuseio no pós-operatório torna-se mais fácil. A hipoxia é um dos principais fatores desencadeadores de crise de hipertensão pulmonar no pós-operatório.

As medidas efetivas para evitar o desencadeamento das crises incluem o prolongamento da anestesia com fentanil e a manipulação adequada dos parâmetros ventilatórios que influenciam a resistência vascular pulmonar. A normocapnia ou discreta hipocapnia deve ser usada para manter o pH entre 7,45 e 7,50. Sedação e analgesia adequadas são necessárias para evitar a resposta vasoconstritora pulmonar a estímulos como aspiração traqueal.

O tratamento das crises de hipertensão pulmonar sofreu grande evolução após a introdução do óxido nítrico, principalmente pelo seu efeito seletivo sobre a pequena circulação¹⁰. Em alguns pacientes sua retirada pode ser difícil e essa situação pode ser minimizada com associação de inibidores da fosfodiesterase, como a milrinona e o sildenafil¹¹. A prostaciclina, por ser um vasodilatador não-seletivo, tem sido pouco utilizada no pós-operatório.

Tratamento da síndrome de Eisenmenger

O tratamento para os pacientes com síndrome de Eisenmenger é essencialmente clínico. A oxigenoterapia leva à melhora do quadro de insaturação sistêmica de oxigênio, pelo menos durante seu uso (8 a 10 horas diárias). A utilização de anticoagulantes é recomendada, por causa da possibilidade de desenvolvimento de trombose no leito vascular pulmonar lesado. A hemodiluição pode estar indicada naqueles pacientes com hematócrito alto, acima de 65%, sobretudo quando estão presentes sintomas relacionados à hiperviscosidade sanguínea. Hemodiluições freqüentes podem levar a deficiência de ferro e piora do quadro de hiperviscosidade.

O comportamento alterado das endotelinas na síndrome de Eisenmenger, ainda em estudo, pode justificar o uso de medicamentos inibidores das mesmas, como a bosentana¹²⁻¹⁵. O uso de outras drogas vasodilatadoras, tais como sildenafil, epoprostenol, treprostinil e sitaxsentan, também continua em estudo.^{16, 17}

Medidas agressivas no tratamento da síndrome de Eisenmenger ou orientação intempestiva para o transplante pulmonar (ou cardiopulmonar) não são atitudes corretas. Ao contrário da hipertensão arterial pulmonar idiopática, com expectativa de vida extremamente limitada, a sobrevida de pacientes com essa síndrome é consideravelmente mais longa, com 80% dos pacientes vivos após 10 anos de diagnóstico, e 40% vivos após 25 anos. Assim, o princípio básico é “não atrapalhar”. O tratamento fundamental continua sendo a anticoagulação apropriada e o controle do ferro sérico, da hiperviscosidade sanguínea, da hiperuricemia, da pressão arterial sistêmica e da função renal. Na presença de função ventricular preservada, os pacientes assim tratados podem permanecer estáveis durante anos. Os novos vasodilatado-

res poderão ser úteis se usados com critério, devendo-se monitorar a saturação periférica de oxigênio, evitando a hipoxemia por vasodilatação sistêmica inapropriada.

PROGNÓSTICO

Na maioria dos pacientes portadores de cardiopatia congênita, a presença e a gravidade da hipertensão arterial pulmonar residual um ano após a correção cirúrgica decorrem tanto de alterações vasculares prévias como da idade da correção do defeito. Significa dizer que os pacientes operados dentro dos primeiros 8 meses de vida tendem a ter a hemodinâmica pulmonar normalizada, independentemente das alterações vasculares observadas na biópsia pulmonar. Pacientes com correção do defeito entre 9 meses e 2 anos de vida podem manter a resistência pulmonar elevada, o que parece inevitável em indivíduos tratados após os 2 anos de idade.

Apesar de avaliação cuidadosa, surpresas na evolução ainda são observadas em número significativo de casos. Assim, na indicação cirúrgica da cardiopatia congênita em presença de hipertensão arterial pulmonar, esforços diagnósticos não devem ser economizados. Os melhores resultados decorrem de decisões tomadas com base em grande número de informações. Como regra prática, pode-se dizer que, em crianças menores, as melhores evoluções podem ser esperadas em pacientes com menos de 2 anos de idade (preferencialmente abaixo de 18 meses), não portadores de síndromes (especialmente síndrome de Down), que apresentam quadro pulmonar essencialmente congestivo, na ausência de insaturação sistêmica de oxigênio e na presença de “shunt” predominantemente de esquerda para direita ao ecocardiograma. Esses elementos devem ser observados em todos os casos, de maneira individualizada.

PULMONARY HYPERTENSION IN CONGENITAL HEART DISEASE

SILVA CMC
e cols.
Hipertensão arterial
pulmonar associada
a cardiopatias
congenitas

CÉLIA MARIA CAMELO SILVA
CAMILA MAGNO SOZINHO
ANDRÉIA DE FÁTIMA CARVALHO

Pulmonary arterial hypertension is a very common finding in congenital heart disease associated with increased pulmonary blood flow, usually as a result of a large left-to-right shunt. Pulmonary hypertension acts as a major complicating factor in the management of these patients, making surgical correction impossible in those with established pulmonary vascular disease. Early diagnosis of the congenital heart disease and the knowledge of its natural history usually make it possible to prevent the development of significant pulmonary vascular disease, by surgical intervention in adequate time. In patients with late diagnosis, predicting the outcome of cardiac surgery, in the presence of elevated pulmonary vascular disease, requires a very careful clinical judgment. For those with irreversible pulmonary vascular disease, medical treatment remains empirical. However, new therapies have been recently shown to improve hemodynamics and survival. Lung transplantation remains an option for those patients who do not respond favourably.

Key words: pulmonary hypertension, congenital heart disease, Eisenmenger syndrome.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2006;2:102-8)
RSCESP (72594)-1599

REFERÊNCIAS

1. Haworth SG. Pulmonary hypertension in association with congenital systemic-to-pulmonary shunts. In: Peacock A, Rubin LJ. Pulmonary circulation. 2 ed. Great Britain: Arnold; 2004. p. 212-22.
2. Barst RJ. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12S):40-7.
3. Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2004;25:2243-78.
4. Limsuwan A, Pientvichit P, Khowsahit P. Beraprost therapy in children with pulmonary hypertension secondary of congenital heart disease. *Circulation.* 2005;112:828-35.
5. McGoon M. Screening early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2004;126(1S):14-34.
6. Rabinovitch M, Haworth SG, Castañeda AR, Nadas AS, Reid LM. Lung biopsy in congenital heart disease: morphometric approach to pulmonary vascular disease. *Circulation.* 1978;58:1107-22.
7. Emmanoulidis GC, Riemenschneider TA, Allen HD, Gutgesell HP. Moss and Adams. Heart disease in infants, children and adolescents including the fetus and young adult. 5ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. cap. 98.
8. Cannon BC, Feltes Frakley JK, Grifka RG, Riddle EM, Kovalchin JP. Nitric oxide in the evaluation of congenital heart disease with pulmonary hypertension factors related to nitric oxide response. *Pediatr Cardiol.* 2005;26:565-9.
9. Hopkins RA, Bull C, Haworth SG, de Leval MR, Stark J. Pulmonary hypertensive crises following surgery for congenital heart defects in young children. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1991;5:628-34.

-
10. Journois D, Baufreton C, Mauriat P, Pouard P, Wouhe P, Safran D. Effects of inhaled nitric oxide, administration on early postoperative mortality in patients operated for correction of atrioventricular canal defects. *Chest*. 2005;128:3537-44.
 11. Karatza AA, Bush A, Magee AG. Safety and efficacy of Sildenafil therapy in children with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2005;100:267-73.
 12. Apostolopoulou SC, Mangenas A, Cokkenos DV, Ranmos S. Effect of the endothelin antagonist bosentan on the clinical exercise and haemodynamic status of patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease. *Heart*. 2005; 91:1142-52.
 13. Tulloh RMR. Congenital heart disease in relation to pulmonary hypertension in pediatric practice. *Paediatric Respir Rev*. 2005;6:174-80.
 14. Christensen DD. Initial experience with bosentan therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol*. 2004;94:261-3.
 15. Channicka RN. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12S):56-69.
 16. Rosenzweig EB. Long term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation*. 1999;99:1858-65.
 17. Galié N. Comparative analysis of clinical trials and evidence based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12S):81-8.

HIPERTENSÃO PULMONAR NA DOENÇA TROMBOEMBÓLICA CRÔNICA

LAPA MS
e cols.
Hipertensão
pulmonar na doença
tromboembólica
crônica

MÔNICA S. LAPA
FABIO B. JATENE
MÁRIO TERRA FILHO

Instituto do Coração (InCor) – HC-FMUSP

Endereço para correspondência:

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – Bloco II – 5º andar – CEP 05403-000 – São Paulo – SP

Hipertensão pulmonar crônica tromboembólica é observada em até 3,8% dos pacientes que sobreviveram a embolia pulmonar aguda. O desenvolvimento da técnica da tromboendarterectomia possibilitou a melhora significativa da sobrevida dos pacientes portadores de hipertensão pulmonar tromboembólica, com resolução do quadro hipertensivo na maioria dos pacientes operados. Nos últimos anos, tornou-se possível a definição de critérios mais claros para a indicação cirúrgica, assim como de marcadores de prognóstico, o que determinou significativa diminuição do risco cirúrgico associado ao procedimento. Atualmente tratamento médico com drogas está sendo feito em pacientes em que a tromboendarterectomia não apresentou bons resultados ou foi contra-indicada.

Palavras-chave: tromboendarterectomia pulmonar, hipertensão pulmonar, doença tromboembólica pulmonar.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2006;2:109-14)
RSCESP (72594)-1600

INTRODUÇÃO

A hipertensão pulmonar é uma condição clínica que pode causar grande comprometimento funcional dos pacientes, e sempre é associada a alta taxa de mortalidade. Agudamente produz disfunção circulatória que pode ser reversível ou não, sendo representada do ponto de vista clínico principalmente pelo tromboembolismo pulmonar. A hipertensão, em sua forma crônica, apresenta-se geralmente de maneira insidiosa, e freqüentemente dificulta o estabelecimento do diagnóstico etiológico.

Nos últimos 20 anos, diante dos bons resultados das novas opções terapêuticas, observou-se grande interesse no estudo da circulação sanguínea e em particular das diversas formas de embolias por trombos, incluindo nesse grupo o tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo. Essa entidade pode ser definida como o quadro de hi-

pertensão pulmonar observado após período mínimo de três meses depois de pelo menos um episódio de embolia de pulmão, desde que excluídas outras causas de hipertensão pulmonar¹.

O tratamento do tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo preferencial para casos em que se observam trombos proximais é a tromboendarterectomia e, em casos selecionados, o transplante pulmonar. Nos últimos anos, a terapêutica medicamentosa está sendo proposta para aqueles indivíduos nos quais os procedimentos cirúrgicos não produziram bons resultados ou foram contra-indicados.

HISTÓRIA NATURAL DE UM ÊMOLO PULMONAR

Na primeira hora após quadro de embolia pulmonar observa-se a ocorrência de falência hemodinâmica e morte em 20% a 40% dos pacientes^{2,3}.

Na maioria dos sobreviventes ocorrem absorção dos coágulos por fibrinólise local e completa restauração do leito vascular pulmonar. Entretanto, por razões ainda desconhecidas, em até 4% desses pacientes⁴ esse processo não ocorre e o coágulo organiza-se no interior do vaso, obstruindo sua luz e produzindo hipertensão pulmonar. Acredita-se que, para que isso ocorra, exista, entre outros fatores, alteração da hemostasia ou da fibrinólise.

FISIOPATOLOGIA

No tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo, a extensão do comprometimento obstrutivo vascular é o principal fator que determina o grau da hipertensão pulmonar, e na maioria dos casos mais de 40% dos vasos estão obstruídos. A elevação da pressão pulmonar pode resultar de embolias recorrentes ou tromboes "in situ", com o remodelamento das artérias pulmonares distais nas áreas não ocluídas, de maneira semelhante à que ocorre na hipertensão pulmonar primária. Entretanto, nos vasos distais aos pontos obstruídos, desenvolve-se também uma vasculopatia caracterizada por remodelamento arterial e disfunção endotelial pulmonar.

Entretanto, alguns autores discordam dessas hipóteses, afirmando ser improvável que um episódio tromboembólico ou mesmo múltiplos episódios sejam capazes de resultar em desenvolvimento de hipertensão pulmonar crônica, e que a arteriopatia primária, com trombose local secundária, seria o caminho⁵. Esse, portanto, é um assunto ainda em discussão, e apenas estudos futuros poderão fornecer as informações necessárias para que se possa entender o que realmente ocorre na hipertensão pulmonar secundária ao tromboembolismo pulmonar crônico.

PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico de tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo deve ser considerado em todo paciente com dispnéia ao exercício, inexplicada, mesmo naqueles com função pulmonar normal ou discretamente alterada em repouso. É importante, para diagnosticar o tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo, a identificação dos fatores predisponentes para a trombose venosa, que possam justificar um quadro prévio. Além do reconhecimento de fatores predisponentes para a trombose, os quadros clínico, laboratorial e de diagnóstico por imagem contribuem muito para o esclarecimento diagnóstico.

A eletrocardiografia é muito limitada nos dias atuais para o auxílio diagnóstico do fenômeno tromboembólico pulmonar crônico hipertensivo.

Por outro lado, a ecocardiografia assume papel cada vez maior, com estudos de contratilidade de ventrículo direito e a possibilidade de estimativas seriadas de pressão de artéria pulmonar de maneira não-invasiva⁶.

Manifestações clínicas

No tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo, o principal sintoma é a dispnéia progressiva, podendo ser acompanhada de tosse seca. A síncope e a opressão retroesternal aos esforços são mais comuns nos casos terminais, em que se observa a pressão na artéria pulmonar em valores muito elevados. Esses sinais e sintomas encontrados são bastante inespecíficos e, isoladamente, revelam pouco valor na identificação do tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo, pois são comuns entre as diversas doenças que evoluem com hipertensão pulmonar. Entretanto, em indivíduos com fatores predisponentes bem caracterizados e história de tromboembolismo pulmonar prévio, associados a exames radiológicos torácicos, esses achados clínicos, apesar de inespecíficos, podem trazer importante contribuição para a elucidação diagnóstica do tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo.

Radiografia de tórax

No tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo, a análise radiológica raramente é normal. Em um levantamento realizado na Disciplina de Pneumologia do Instituto do Coração (InCor/HC-FMUSP), com 26 pacientes com tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo em avaliação para tromboendarterectomia, observou-se que: 61% dos pacientes apresentavam aumento do ventrículo direito; 19% apresentavam redução da vascularização; e 23% apresentavam outras anormalidades, com destaque para aumento do tronco da artéria pulmonar. Deve ser salientado que nenhuma radiografia foi normal¹.

Cintilografias pulmonares

Infelizmente, os exames cintilográficos não são muito disponíveis, e no Brasil é praticamente impossível a realização de um exame desse tipo nos finais de semana ou após as 21 horas. Esse é um fator limitante para a ação médica, que rapidamente deve reconhecer, confirmar e tratar o fenômeno tromboembólico, responsável por grande número de óbitos em nosso país.

Atualmente, existe a tendência a não se indicar as cintilografias pulmonares na busca do diagnóstico de tromboembolismo pulmonar, quando o paciente apresentar insuficiência respiratória significativa e doenças pulmonares difusas obstrutivas e/ou restritivas⁷. A justificativa é que, nesses

pacientes, o número de casos classificados como indeterminados é muito grande, obrigando o médico com frequência a solicitar novos exames para a confirmação do diagnóstico. Em caso de tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo, nos dias de hoje, esse exame está sendo substituído com vantagens pela angiotomografia computadorizada pulmonar.

Tomografia computadorizada helicoidal

É recente o grande interesse pela utilização da angiotomografia pulmonar no diagnóstico de embolia nos pulmões. Essa técnica consiste na aquisição de imagens vasculares em um tomógrafo helicoidal, após injeção de contraste em veia periférica. Substitui com vantagens os mapeamentos inalatórios e perfusionais nos casos em que o diagnóstico cintilográfico é indeterminado, ocorrência comum em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica, asmáticos em crise, e pacientes com insuficiência cardíaca ou insuficiência respiratória grave. Além disso, a técnica tomográfica permite a avaliação de derrame pleural e pericárdico, das características da pleura, e de opacidades e linfonodomegalias. No mesmo exame também é possível a avaliação dos membros inferiores, com o intuito de se identificar vasos com trombose venosa profunda, local freqüente de liberação de êmbolos para o pulmão.

Pela técnica tomográfica, podem ser observadas também algumas características que permitem a separação do fenômeno tromboembólico agudo do tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo. A perfusão em mosaico, isto é, regiões de hipertransparência entremeadas com áreas de maior densidade radiológica, a presença de trombos excêntricos e o alargamento do tronco da artéria pulmonar, sugerindo hipertensão, são, em seu conjunto, bem característicos de tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo⁸.

É possível que, no futuro, técnicas tomográficas helicoidais, como o "multi slice", possam substituir exames invasivos como a arteriografia pulmonar, considerada referência para o diagnóstico de todas as formas de tromboembolismo pulmonar e para o estadiamento vascular dos portadores de tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo candidatos a tratamento cirúrgico por meio da tromboendarterectomia¹.

Ressonância magnética

Essa técnica, como a tomografia computadorizada helicoidal, permite a visualização direta da falha de enchimento do vaso, com a vantagem de não se irradiar o paciente nem utilizar contraste iodado. Entretanto, é mais dispendiosa, demorada e menos disponível que a tomografia computado-

rizada⁸. A não ser em pacientes com alergia ao iodo ou insuficiência renal significativa, o uso da angiorressonância magnética para o estadiamento vascular na doença tromboembólica crônica hipertensiva é bastante restrito.

Arteriografia pulmonar

A arteriografia pulmonar é o exame definitivo para o estadiamento vascular do tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo¹. Os melhores resultados são obtidos quando o cateter, através do qual o meio de contraste será injetado, está posicionado na artéria pulmonar direita ou esquerda. Esse procedimento, além de permitir boa visão contrastada da vasculatura pulmonar ipsilateral, também é capaz de proporcionar a quantificação da pressão da artéria pulmonar, que deve ser sempre realizada junto com a medida da resistência vascular pulmonar, do débito cardíaco e da pressão capilar pulmonar.

No tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo observam-se falhas de preenchimento vascular pelo meio de contraste, não tão definidas, que refletem os diferentes e complexos padrões de organização e recanalização parcial dos trombos⁹. Esse exame permite bom estadiamento vascular, avalia o estado das artérias pulmonares e seus ramos, e localiza bem trombos centrais. Essas informações são necessárias para o bom preparo pré-operatório daqueles pacientes portadores de tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo candidatos a tromboendarterectomia.

A arteriografia, por ser um procedimento invasivo, não é desprovido de riscos. É pouco disponível e de custo bastante elevado, o que limita muito sua ampla utilização. Em 1.350 pacientes¹⁰ submetidos a arteriografia pulmonar na Universidade Duke, foram registrados 3 óbitos diretamente relacionados ao procedimento (0,2%).

Entre os 72 pacientes submetidos a tromboendarterectomia no InCor e em aproximadamente outros 15 que foram avaliados, foram observadas complicações após a arteriografia em 2 deles e nenhum óbito. Esse método, até hoje, continua sendo referência para o diagnóstico de qualquer episódio tromboembólico agudo ou crônico.

TRATAMENTO

Cirúrgico

Tromboendarterectomia

É o tratamento de escolha para o tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo¹¹⁻¹³, sendo excluídos dessa opção terapêutica pacientes com comprometimento vascular distal, trombose "in situ", portadores de neoplasias fora de controle, pacientes com doença pulmonar obstrutiva/res-

tritativa grave, e comprometimento renal. Após seleção criteriosa quanto a co-morbidades, aqueles que apresentem resistência vascular pulmonar igual ou superior a 300 dynas.seg.cm⁻⁵ em repouso^{3,12} são candidatos ao tratamento cirúrgico. Menor mortalidade dos pacientes submetidos a tromboendarterectomia é observada quando esses valores se encontram entre 300 dynas.seg.cm⁻⁵ e 1.200 dynas.seg.cm⁻⁵.³ A melhora da qualidade de vida¹⁴ e do prognóstico a longo prazo são evidentes naqueles submetidos a esse tipo de tratamento. Salienta-se, também, a necessidade de condição sociocultural e econômica mínima para que os portadores de tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo possam ser tratados por essa opção cirúrgica. A razão para isso é que esses pacientes serão requisitados a comparecer a cada seis meses ao hospital para reavaliações periódicas, e terão que se submeter a controle de anticoagulação bimestral, pois deverão fazer uso de derivados cumarínicos por toda sua existência.

Transplante pulmonar

Indicado naqueles portadores de comprometimento vascular periférico e que preencham os demais pré-requisitos para que sejam aceitos no programa.

Clínico

Algumas drogas já foram utilizadas a curto prazo na tentativa de controlar a hipertensão residual observada logo após o tratamento cirúrgico. Com a utilização da circulação extracorpórea para a realização da tromboendarterectomia, existe a deflagração de mecanismos inflamatórios, que, em conjunto com a isquemia e a injúria de reperfusão conseqüentes ao ato operatório, produzem elevação transitória da resistência vascular pulmonar, podendo comprometer o débito cardíaco e precipitar a falência ventricular direita. Isso ocorre apesar da redução pressórica em toda a pequena circulação, secundária à retirada cirúrgica dos trombos. Na tentativa de reversão desses quadros transitórios, foi usado o óxido nítrico, com resultados controversos^{15,16}. Com o mesmo propósito, tam-

bém já foram utilizados derivados da prostaciclina¹⁷. Kramm estudou 10 pacientes que inalaram iloprost imediatamente antes da tromboendarterectomia, ao término da cirurgia, por ocasião da admissão na Unidade de Terapia Intensiva, e 12 horas após. A conclusão foi que, após o procedimento, a droga reduziu a pressão na artéria pulmonar e a resistência vascular, com melhora do índice cardíaco.

Atualmente, o tratamento clínico está se tornando uma opção concreta para aqueles pacientes que apresentam tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo, nos quais é contra-indicada a tromboendarterectomia ou que após esse procedimento permanecem com níveis pressóricos elevados na artéria pulmonar. Estudos com o uso de drogas para o controle de pacientes com hipertensão pulmonar sem indicação cirúrgica ainda são escassos. A experiência com o uso da sildenafil para o tratamento clínico é reduzida, e em um trabalho em que foram administrados 150 mg diários dessa droga por 6 meses, em 12 pacientes com tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo sem indicação de tromboendarterectomia, observou-se melhora expressiva da condição hemodinâmica¹⁸.

A bosentana, um antagonista da endotelina, foi usada por 3 meses em 19 pacientes em que foi contra-indicada a tromboendarterectomia, tendo sido observados redução da resistência vascular pulmonar e aumento da distância percorrida em testes de seis minutos¹⁹. Apesar de esses resultados serem promissores, é importante salientar que são necessários estudos randomizados, com número maior de casos, para que se possa confirmar a utilidade dessas drogas no tratamento do tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo não-cirúrgico ou naqueles em que a tromboendarterectomia não produz resultados satisfatórios.

Concluindo, atualmente os portadores de hipertensão pulmonar crônica por doença tromboembólica apresentam melhor prognóstico, pois dispõem de tratamento cirúrgico eficaz. Em casos selecionados, existe a perspectiva de tratamento clínico.

PULMONARY HYPERTENSION IN CHRONIC THROMBOEMBOLIC DISEASE

LAPA MS
e cols.
Hipertensão
pulmonar na doença
tromboembólica
crônica

MÔNICA S. LAPA
FABIO B. JATENE
MÁRIO TERRA FILHO

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension develops in up to 3.8% of patients who survive acute pulmonary embolism. This type of pulmonary hypertension is potentially curable, assuming that the patient in question is a candidate for surgery. The development and implementation of the thromboendarterectomy technique has in most cases allowed the hypertensive state to be resolved and therefore increased survival among such patients. In recent years, more well defined criteria for identifying patients for whom surgery is indicated as well as the identification of prognostic factors markers, have made it possible to decrease surgical risk significantly. Nowadays a medical therapy is possible in patients submitted to thromboendarterectomy without good results, or in those for whom the surgery is contraindicated.

Key words: pulmonary thromboendarterectomy, pulmonary hypertension, pulmonary thromboembolic disease.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2006;2:109-14)
RSCESP (72594)-1600

REFERÊNCIAS

1. Terra-Filho M. Uso racional dos métodos diagnósticos na doença tromboembólica pulmonar. In: Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia. Atualização e Reciclagem em Pneumologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2004. p. 239-44.
2. Dalen JL, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis.* 1975;17:259-70.
3. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2004;23:637-48.
4. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;350:2257-64.
5. Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J.* 2000;15:440-8.
6. Sbrana JCN, Tsutsui JM, Terra-Filho M, Mathias-Junior W. Papel da ecocardiografia na avaliação da hipertensão pulmonar. *J Bras Pneumol.* 2004;30:78-86.
7. Powell T, Müller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spiral computed tomography replace ventilation-perfusion scan? *Clin Chest Med.* 2003;24:29-38.
8. Palevsky J, Kelley MA, Fishman AP. Pulmonary thromboembolic disease. In: Fishman AP. *Pulmonary Diseases and Disorders.* 2 ed. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 1297-329.
9. Fedullo PF, Auger W, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2001;345:1465-72.
10. Mills SR, Jacson DC, Older RA, Heaston DK, Moore AV. The incidence of etiologies, and avoidance of complications of pulmonary angiography in large series. *Radiology.* 1980;136:295-9.

11. Jatene FB, Bernardo WB, Monteiro R, Terra-Filho M, Oliveira SA. Tratamento cirúrgico da hipertensão pulmonar tromboembólica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2000;5:640-51.
12. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara M, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:1457-64.
13. Doyle RL, McCrory D, Channick RN, Simonneau G, Conte J. Surgical treatments/interventions for pulmonary hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:63S-71S.
14. Genta PR, Jatene FB, Terra-Filho M. Quality of life and shortness of breath before and after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:A329.
15. Estanove S, Girard C, Bastien O. Inhaled nitric oxide. Therapeutic applications in cardiac surgery. *Bull Acad Natl Med*. 2000;184:1715-29.
16. Parquin F, Auriant I, Chajllot A, et al. The use of NO in prevention of reperfusion edema following pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:A18.
17. Thorsten K, Eberle B, Krummenauer F, Guth S, Oelert H, Mayer E. Inhaled iloprost in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: effects before and after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:711-8.
18. Ghofrani H, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolism pulmonary hypertension. *Am J Crit Care Med*. 2003;167:1139-41.
19. Hoepfer MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schafers J, Welte T, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2005;128:2363-7.

HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR NAS DOENÇAS DO TECIDO CONJUNTIVO

PERCIVAL DEGRAVA SAMPAIO-BARROS

Disciplina de Reumatologia – Departamento de Clínica Médica –
Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas – FCM-UNICAMP

Endereço para correspondência:

Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas – FCM-UNICAMP –
Barão Geraldo – CEP 13081-970 – Campinas – SP

A hipertensão arterial pulmonar é uma causa importante de morbidade e mortalidade em pacientes com doenças difusas do tecido conjuntivo. É uma manifestação que ocorre em cerca de 10% a 15% dos pacientes com esclerose sistêmica, isolada ou associada à doença intersticial pulmonar, e tem prognóstico ruim. Também pode acometer indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico e doença mista do tecido conjuntivo, e mais raramente artrite reumatóide e miopatias inflamatórias. Na esclerose sistêmica, pela pesquisa obrigatória de hipertensão arterial pulmonar no diagnóstico e seguimento dos pacientes, é freqüente o diagnóstico de formas precoces da doença.

Palavras-chave: hipertensão arterial pulmonar, esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo, artrite reumatóide, miopatia inflamatória.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2006;2:115-9)
RSCESP (72594)-1601

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial pulmonar é uma causa importante de morbidade e mortalidade em pacientes com doenças difusas do tecido conjuntivo. É mais freqüente em pacientes com esclerose sistêmica, mas também pode acometer pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo, artrite reumatóide e miopatias inflamatórias¹⁻⁴. O diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar freqüentemente é mais precoce em pacientes com esclerose sistêmica, pelo fato de que sua presença é pesquisada mesmo na ausência de sintomas. Em decorrência dessa pesquisa rotineira de hipertensão arterial pulmonar, é comum, na avaliação inicial, serem encontrados indivíduos com pressão sistólica de artéria pulmonar com valores entre 30 mmHg e 40 mmHg. O seguimento de tais indivíduos servirá para esclarecer se es-

ses valores representam ou não manifestações precoces da hipertensão arterial pulmonar. Com o advento de novos e mais eficientes medicamentos no tratamento da hipertensão arterial pulmonar, o diagnóstico precoce dessa manifestação poderá contribuir para significativa melhora em seu prognóstico.

ESCLEROSE SISTÊMICA

A esclerose sistêmica é uma doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo, caracterizada por processos fisiopatológicos distintos: fibrose acometendo pele e vísceras; estado vascular funcional alterado (acarretando fenômeno de Raynaud, úlceras isquêmicas, insuficiência renal e hipertensão pulmonar); e alterações imunológicas (imunidades celular e humoral). Apresenta predomínio no sexo feminino (3-8:1) e costuma iniciar-

se entre a terceira e a sexta décadas de vida. Caracteristicamente, pode ser subdividida em duas formas clínicas distintas, com base na extensão do acometimento da pele: limitada e difusa. A sobrevivência média na esclerose sistêmica é de 70% a 90% em 5 anos e de 60% a 80% em 10 anos. Dentre os fatores de mau prognóstico, destacam-se o sexo masculino, a cor negra, o acometimento cutâneo difuso e o acometimento visceral (notadamente fibrose e/ou hipertensão pulmonar, miocardioclerose, pericardite aguda sintomática e crise renal esclerodérmica)⁵.

O acometimento pulmonar tem sido a principal causa de óbito na esclerose sistêmica nos dias de hoje. Dentre as alterações pulmonares que podem levar o paciente esclerodérmico à morte destaca-se a hipertensão arterial pulmonar. Essa afecção acomete entre 5% e 50% dos pacientes com esclerose sistêmica, e essa grande variabilidade está relacionada ao método diagnóstico utilizado⁶. Extenso estudo prospectivo avaliando o seguimento de 5 anos de 794 pacientes esclerodérmicos acompanhados no "Royal Free Hospital" de Londres, um hospital terciário de referência, utilizou uma combinação de avaliação clínica, função pulmonar, ecocardiografia com Doppler e cateterismo cardíaco, e estimou prevalência de 12% de hipertensão arterial pulmonar na esclerose sistêmica e sobrevivência de 81% em 1 ano, de 63% em 2 anos e de 56% em 5 anos⁷. Pesquisa desenvolvida nos Estados Unidos avaliando 791 pacientes com doenças do tecido conjuntivo (predominando esclerose sistêmica), acompanhados em nível secundário, encontrou prevalência de 26,7%, utilizando a ecocardiografia com Doppler como método de "screening". É importante destacar que metade desses pacientes não apresentava diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar no início da pesquisa³.

Na esclerose sistêmica difusa, a hipertensão arterial pulmonar geralmente está associada a doença pulmonar intersticial. Estudo avaliando 619 pacientes esclerodérmicos acompanhados na Universidade Johns Hopkins demonstrou que pacientes com doença pulmonar intersticial e hipertensão arterial pulmonar combinadas apresentam pior prognóstico que casos com doença pulmonar intersticial isolada⁸; raros pacientes com esclerose sistêmica difusa podem evoluir com hipertensão arterial pulmonar isolada, associados ao anticorpo antifibrilarina (anti-U3 RNP)⁹. Na esclerose sistêmica limitada, por sua vez, a hipertensão arterial pulmonar pode se apresentar como manifestação isolada, apresentando prognóstico muito ruim, com sobrevivência de 10% em 5 anos⁶; a diminuição isolada da difusão de CO é um marcador de hipertensão arterial pulmonar isolada na esclerose sistêmica limitada^{10,11}.

Os sintomas clínicos da hipertensão arterial pulmonar na esclerose sistêmica são semelhantes aos observados na hipertensão arterial pulmonar primária. No entanto, o diagnóstico da hipertensão arterial pulmonar costuma ser mais precoce na esclerose sistêmica que nos casos primários, em virtude de sua investigação ter se tornado uma rotina na condução de pacientes esclerodérmicos, independentemente dos sintomas cardiopulmonares. Embora o cateterismo cardíaco seja o método de referência para o diagnóstico da hipertensão arterial pulmonar, a ecocardiografia com Doppler é um método de "screening" bastante eficiente¹². Embora a hipertensão arterial pulmonar seja considerada modernamente quando a pressão sistólica da artéria pulmonar for ≥ 40 mmHg, é importante saber que alguns pacientes com pressão sistólica da artéria pulmonar entre 35 mmHg e 40 mmHg já podem apresentar sinais de insuficiência cardíaca direita¹³⁻¹⁵. Estudo inglês avaliando a ecocardiografia com Doppler e a prova de função pulmonar como testes de "screening" para cateterismo cardíaco em 137 pacientes com esclerose sistêmica demonstrou boa correlação entre o gradiente tricúspide > 45 mmHg ao ecocardiograma e o achado de hipertensão arterial pulmonar no cateterismo cardíaco¹⁶. Recente estudo sueco, avaliando 227 pacientes consecutivos, também estabeleceu a elevação do gradiente tricúspide como fator preditivo de hipertensão arterial pulmonar na esclerose sistêmica¹⁷. Estudo multicêntrico francês, avaliando a detecção de hipertensão arterial pulmonar "precoce" em 599 pacientes esclerodérmicos sem anormalidades graves na função pulmonar, utilizou o pico da velocidade de regurgitação tricúspide (> 3 m/s ou $> 2,5$ m/s em pacientes com dispnéia sem causa aparente) ao ecocardiograma com Doppler para indicar cateterismo cardíaco direito. A prevalência da hipertensão arterial pulmonar foi de 7,85%, e 18 dos 33 casos suspeitos de apresentar hipertensão arterial pulmonar à ecocardiografia foram confirmados pelo cateterismo cardíaco¹⁸. Dessa forma, todos os pacientes esclerodérmicos devem ser submetidos a avaliação ecocardiográfica no início do acompanhamento médico e, posteriormente, no seguimento. Nas recentes "Diretrizes Brasileiras para Manejo da Hipertensão Pulmonar 2005" foi proposto algoritmo para investigação da hipertensão arterial pulmonar na esclerose sistêmica¹⁹.

O tratamento da hipertensão arterial pulmonar isolada na esclerose sistêmica é semelhante ao da hipertensão arterial pulmonar primária. Na avaliação das drogas utilizadas no tratamento, deve-se também analisar o efeito dessas medicações sobre as demais manifestações clínicas da doença.

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O lúpus eritematoso sistêmico é a doença reumática auto-imune que apresenta a maior variedade de acometimentos sistêmicos. O acometimento pulmonar pode ocorrer em até 70% dos pacientes. No entanto, a hipertensão arterial pulmonar não é uma manifestação muito freqüente no lúpus eritematoso sistêmico, podendo ser encontrada em 0,5% a 9,3% dos pacientes¹. Muitas vezes, está associada a fibrose pulmonar, doença cardíaca valvular ou tromboembolismo pulmonar (especialmente nos pacientes com síndrome antifosfolípide). Dentre os fatores de risco para o surgimento de hipertensão arterial pulmonar no lúpus eritematoso sistêmico, destacam-se a atividade da doença, o fenômeno de Raynaud e os níveis elevados de endotelina 1²⁰. A hipertensão arterial pulmonar isolada no lúpus eritematoso sistêmico apresenta sobrevida de 50% em 5 anos¹.

À semelhança da esclerose sistêmica, também o lúpus eritematoso sistêmico pode apresentar significativo número de pacientes com sinais de hipertensão arterial pulmonar quando se submete uma população de pacientes à ecocardiografia com Doppler. Estudo recente, avaliando 117 pacientes lúpicos, revelou que 14% apresentavam pressão sistólica da artéria pulmonar ≥ 40 mmHg e 37%, pressão sistólica da artéria pulmonar entre 30 mmHg e 39 mmHg²¹. O seguimento desses pacientes com pressão sistólica da artéria pulmonar entre 30 mmHg e 39 mmHg a médio e longo prazos será importante para avaliar o significado desses valores na caracterização da doença. A hipertensão arterial pulmonar no lúpus eritematoso sistêmico parece ser responsiva ao tratamento da doença de base²².

DOENÇA MISTA DO TECIDO CONJUNTIVO

A doença mista do tecido conjuntivo foi descrita em 1972 para se referir a um grupo de pacientes que apresentava sobreposição de características de doenças reumáticas auto-ímmunes (como esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico, polimiosite e artrite reumatóide), associada à presença de um auto-anticorpo sérico específico, o anti-U1 RNP. Muitos casos de doença mista do tecido conjuntivo podem evoluir para esclerose sistêmica ou lúpus eritematoso sistêmico no seguimento a curto e médio prazos²³. Estudo avaliando o seguimento médio de 15 anos dos primeiros 47 pacientes diagnosticados como doença mista do tecido conjuntivo demonstrou que a hiper-

tensão arterial pulmonar esteve associada à atividade da doença e foi significativamente mais freqüente nos pacientes que evoluíram para óbito²⁴. Por esse achado, é importante que a ecocardiografia com Doppler seja utilizada no diagnóstico e no seguimento dos pacientes com doença mista do tecido conjuntivo, e que os achados de hipertensão arterial pulmonar possam ser pronta e precocemente tratados.

ARTRITE REUMATÓIDE

A artrite reumatóide é a mais freqüente das doenças articulares inflamatórias crônicas, podendo acometer 0,5% a 2% da população geral. Além do significativo acometimento articular, que cursa com proliferação sinovial extensa e pode causar limitação funcional, é importante enfatizar a natureza sistêmica da doença. O acometimento pulmonar na artrite reumatóide é bastante variado, incluindo pleurite, nódulos reumatóides intraparenquimatosos, fibrose pulmonar, bronquiolite obliterante e hipertensão pulmonar²⁵.

A hipertensão arterial pulmonar muitas vezes é diagnosticada em casos de fibrose pulmonar na artrite reumatóide, podendo também ser encontrada em associação com outras causas, como doença cardíaca ou vasculite pulmonar¹. Estudos recentes têm demonstrado que a pressão sistólica da artéria pulmonar costuma estar aumentada em significativo número de pacientes reumatóides, predominando valores de pressão sistólica da artéria pulmonar entre 30 mmHg e 40 mmHg^{26, 27}, como observado na esclerose sistêmica e no lúpus eritematoso sistêmico. A relevância desses achados será elucidada com o seguimento desses pacientes.

MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS

Dentre as miopatias inflamatórias, destacam-se a polimiosite e a dermatomiosite, por sua freqüência e importância clínica. As manifestações pulmonares são freqüentes nas miopatias inflamatórias, podendo acometer 10% a 50% dos pacientes. A manifestação pulmonar mais freqüente é a doença pulmonar intersticial^{28, 29}, que tem o anticorpo anti-Jo-1 como marcador.

Nos casos de miopatias inflamatórias, a hipertensão arterial pulmonar está freqüentemente associada à presença de doença pulmonar intersticial, que se cronifica e se transforma em fibrose. Não são conhecidos estudos epidemiológicos avaliando a freqüência de níveis elevados de pressão pulmonar em pacientes com miopatias inflamatórias, mas pode-se aferir que poderão ter resultados semelhantes aos observados no lúpus eritematoso sistêmico e na artrite reumatóide.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos dias de hoje, a hipertensão arterial pulmonar vem sendo diagnosticada com maior frequência em pacientes com doenças difusas do tecido conjun-

tivo, notadamente a esclerose sistêmica, pela maior acurácia dos métodos diagnósticos e pela maior conscientização dos médicos quanto à necessidade do diagnóstico mais precoce naqueles pacientes com maior risco de desenvolver essa manifestação.

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN CONNECTIVE TISSUE DISEASES

PERCIVAL DEGRAVA SAMPAIO-BARROS

Pulmonary arterial hypertension is an important cause of morbidity and mortality in diffuse connective tissue diseases. It occurs in 10% to 15% of the patients with systemic sclerosis, isolated or associated to interstitial lung disease, and has a bad prognosis. It also can affect patients with systemic lupus erythematosus and mixed connective disease, and, less frequently, rheumatoid arthritis and idiopathic inflammatory myopathies. Due to the routine mandatory investigation of pulmonary arterial hypertension in the diagnosis and follow up of patients with systemic sclerosis, it is quite common to diagnose early cases of the disease.

Key words: pulmonary arterial hypertension, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease, rheumatoid arthritis, idiopathic inflammatory myopathies.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2006;2:115-9)
RSCESP (72594)-1601

REFERÊNCIAS

1. Magliano M, Isenberg DA, Hillson J. Pulmonary hypertension in autoimmune rheumatic disease. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1997-2009.
2. Fagan KA, Badesch DB. Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2002;45:225-34.
3. Wigley FM, Lima JA, Mayes M, McLain D, Chapin JL, Ward-Able C. The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologists (the UNCOVER study). *Arthritis Rheum.* 2005;52:2125-32.
4. Galiè N, Manes A, Farahani KV, Pelino F, Palazzini M, Negro, L, et al. Pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases. *Lupus.* 2005;14:713-7.
5. Medsger TA Jr. Classification, Prognosis. In: Clements PJ, Furst DE, editors. *Systemic sclerosis.* 2 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 17-28.
6. Denton CP, Black C. Pulmonary vascular involvement in systemic sclerosis In: Clements PJ, Furst DE, editors. *Systemic sclerosis.* 2 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 184-94.
7. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a re-

- gistry approach. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1088-93.
8. Chang B, Wigley FM, White B, Wise RA. Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease. *J Rheumatol.* 2003;30:2398-405.
 9. Sacks DG, Okano Y, Curtiss E, Shapiro LS, Medsger TA Jr. Isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: association with serum anti-U3RNP antibody. *J Rheumatol.* 1996;23:639-42.
 10. Steen VD, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum.* 2003;48:516-22.
 11. Cox SR, Walker JG, Coleman M, Richmueller M, Poudman S, Smith MD, et al. Isolated pulmonary hypertension in scleroderma. *Intern Med J.* 2005;35:28-33.
 12. Denton CP, Cailles JB, Philips GD, Wells AU, Black C, Du Bois RM. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol.* 1997;36:239-43.
 13. MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, Denton CP, Davar J, Coghlan J, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology.* 2001;40:453-9.
 14. Azevedo AB, Sampaio-Barros PD, Torres RM, Moreira C. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:447-54.
 15. Pope JE, Lee P, Baron M, Dune J, Smith D, Docherty PS, et al. Prevalence of elevated pulmonary arterial pressures measured by echocardiography in a multicenter study of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2005;32:1273-8.
 16. Mukerjee D, St. George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2004;43:461-6.
 17. Hesselstrand R, Ekman R, Eskilsson J, Isaakson A, Scheja A, Ohlin AK, et al. Screening for pulmonary hypertension in systemic sclerosis: the longitudinal development of tricuspid gradient in 227 consecutive patients, 1992-2001. *Rheumatology.* 2005;44:366-71.
 18. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3792-800.
 19. Sampaio-Barros PD, Andrade LEC. Hipertensão pulmonar e esclerose sistêmica. In: Souza R, coordenador. Diretrizes Brasileiras para Manejo da Hipertensão Pulmonar. *J Bras Pneumol.* 2005;31 Supl 2:S24-S27.
 20. Pan TLT, Thumboo J, Boey M-L. Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2000;9:338-42.
 21. Johnson SR, Gladman DD, Urowitz MB, Ibanez D, Granton JT. Pulmonary hypertension in systemic lupus. *Lupus.* 2004;13:506-9.
 22. Shen JY, Chen SL, Wu YX, Tao RO, Gu YY, Bao CD, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 1999;18:147-51.
 23. Smolen JS, Steiner G. Mixed connective tissue disease: to be or not to be? *Arthritis Rheum.* 1998;41:768-77.
 24. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, Wang GS, Johnson JC, Sharp GC. Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum.* 1999;42:899-909.
 25. Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, Gutierrez M, Citera G, Welsh RA, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1995;24:242-54.
 26. Dawson JK, Goodson NG, Graham DR, Lynch MP. Raised pulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology.* 2000;39:1320-5.
 27. Keser G, Capar I, Aksu K, Inal V, Danaoglu Z, Savas R, et al. Pulmonary hypertension in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2004;33:244-5.
 28. Marie I, Hachulla E, Cherin P, Dominique S, Hatron PY, Hellot MF, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2002;47:614-22.
 29. Schnabel A, Reuter M, Biederer J, Richter C, Gross WL. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical course and response to treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 2003;32:273-84.

HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO

JORGE YUSSEF AFIUNE

Divisão de Cardiologia Pediátrica e Cardiopatias Congênicas do Adulto –
Instituto do Coração do Distrito Federal (InCor-DF)

Endereço para correspondência:

SQSW 102 – Bloco D – ap. 605 – Sudoeste – CEP 70670-204 – Brasília – DF

A hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido resulta de uma transição anormal da circulação fetal para a neonatal, sendo caracterizada pela manutenção de elevada resistência vascular pulmonar após o nascimento e conseqüente “shunt” direita-esquerda através do forame oval ou do canal arterial. As principais causas são as doenças parenquimatosas pulmonares do recém-nascido, aspiração de líquido meconial e hipoplasia pulmonar, podendo também ser idiopática. O quadro clínico é caracterizado por hipoxemia acentuada e o diagnóstico diferencial com algumas cardiopatias congênicas por vezes é muito difícil, sendo a ecocardiografia com mapeamento de fluxo em cores imprescindível para esse diagnóstico. Os avanços obtidos nos últimos anos, com melhor utilização de técnicas ventilatórias, uso de óxido nítrico inalatório e, em algumas situações, oxigenação extracorpórea com membrana, têm melhorado a sobrevida desses recém-nascidos, embora a morbidade continue elevada.

Palavras-chave: hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, hipertensão pulmonar, recém-nascido.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2006;2:120-6)
RSCESP (72594)-1602

INTRODUÇÃO

Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido é o resultado de uma alteração na transição normal da circulação fetal para a neonatal. Essa situação é caracterizada pela manutenção de elevada resistência vascular pulmonar após o nascimento. Os avanços obtidos com as técnicas ventilatórias, além do tratamento com óxido nítrico inalatório bem como a utilização de oxigenação extracorpórea com membrana, têm melhorado a sobrevida dos recém-nascidos portadores de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, embora a morbidade e as seqüelas, tais como doença pulmonar crônica, al-

terações do desenvolvimento neuropsicomotor, hemorragia intracraniana e deficiência auditiva, ainda sejam freqüentes.^{1,2}

A transição normal da circulação fetal para a neonatal é caracterizada pela rápida redução da resistência vascular pulmonar logo após as primeiras ventilações, além de aumento da resistência vascular sistêmica que ocorre após o clampeamento do cordão umbilical. Com isso, ocorre aumento acentuado do fluxo pulmonar e do retorno venoso pulmonar, o que acarreta o fechamento funcional do forame oval. Paralelamente, vários mediadores humorais liberados em resposta ao aumento do conteúdo arterial de oxigênio, além de mudanças do pH, levam à

constricção do canal arterial e ao posterior fechamento do mesmo, o que finaliza a transição da circulação fetal para a neonatal³.

Na presença de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, o padrão da circulação neonatal mimetiza aquele da circulação fetal, ou seja, em decorrência da manutenção de elevada resistência vascular pulmonar há a perpetuação de “shunt” direita-esquerda através do forame oval e/ou do canal arterial, levando à redução do fluxo pulmonar efetivo e à conseqüente hipoxemia acentuada após o nascimento⁴.

EPIDEMIOLOGIA

A hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido ocorre com frequência de 1,9 a cada 1.000 bebês nascidos vivos, a maioria dos casos ocorrendo em recém-nascido de termo ou pós-termo¹. Alguns fatores de risco perinatais são citados como associados a hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, tais como presença de líquido amniótico meconial, condições neonatais, como febre, anemia ou doença pulmonar, e condições maternas, como diabetes e infecção urinária, além do uso de ácido acetilsalicílico ou outros antiinflamatórios não-hormonais durante a gestação⁵. Embora os mecanismos da patogênese pré-natal da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido ainda não estejam totalmente elucidados, existem várias situações perinatais e neonatais com ligações bem estabelecidas com a hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, sendo as principais descritas a seguir.

Asfixia intra-uterina ou perinatal

Sofrimento fetal prolongado e hipoxemia podem acarretar remodelamento e muscularização anormal das arteríolas pulmonares. A asfixia perinatal aguda pode levar à liberação de substâncias vasoconstritoras e à supressão de substâncias vasodilatadoras, induzindo, assim, a vasoespasmo pulmonar.

Doença parenquimatosa pulmonar

A síndrome do desconforto respiratório neonatal e a aspiração de líquido meconial podem acarretar vasoconstricção pulmonar induzida por estado de hipoxia.

Pneumonia e sepse neonatal

Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido ocorre pela supressão da produção de óxido nítrico, pelo aumento da produção de substâncias depressoras do miocárdio, além de vasoreatividade pulmonar associada à liberação de tromboxano e leucotrienos.

Anormalidades do desenvolvimento pulmonar

Displasia alvéolo-capilar, hérnia diafragmática congênita e hipoplasia pulmonar são situações freqüentemente associadas a hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido.

Disfunção miocárdica

Miocardite, constricção intra-uterina do canal arterial além de inúmeras cardiopatias congênitas podem também acarretar quadro de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido.

FISIOPATOLOGIA

A hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido decorre da falha da circulação pulmonar em se adaptar normalmente à vida extra-uterina. As causas são multifatoriais. Entretanto, os mecanismos exatos responsáveis por essa má adaptação da trama vascular pulmonar à vida extra-uterina ainda não estão totalmente definidos. No recém-nascido de termo normal, a interação entre as células endoteliais e as células musculares lisas resulta em equilíbrio entre forças dilatadoras e constritoras, havendo predomínio de forças dilatadoras decorrentes da liberação de óxido nítrico no endotélio⁴. A não-redução da pressão e da resistência vascular pulmonar após o nascimento pode ser decorrente de falha das células endoteliais em liberar as substâncias dilatadoras, ou de anormalidade estrutural das células musculares lisas, ou, ainda, de excesso de substâncias constritoras, como a endotelina 1 e o tromboxano⁵.

O aspecto dos vasos pulmonares observados ao nascimento difere muito daquele encontrado no adulto. A reduzida saturação de oxigênio presente no feto acarreta um estado de muscularização dos vasos de resistência pulmonar e os mantém em constricção fisiológica. Ao nascimento, as arteríolas pré-acinares apresentam camada média espessa, atingindo até 20% da dimensão total do vaso. Com os primeiros movimentos respiratórios, há o recrutamento de arteríolas menores que estavam ocluídas na vida fetal, havendo rápida redução da resistência vascular pulmonar. Por outro lado, o aumento da saturação de oxigênio também faz com que haja o relaxamento das artérias maiores, contribuindo para essa redução da resistência vascular pulmonar. Em relação ao parênquima pulmonar, observa-se, no recém-nascido, uma relação alvéolo-artéria em torno de 20, a qual, com o aumento progressivo do número de vasos, chega a 10 alvéolos/artéria no adulto⁶.

Em recém-nascidos que falecem logo nos primeiros dias de vida em decorrência de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, a estrutura da parede das artérias intrapulmonares é

similar àquela vista no feto. Em outras palavras, a vasculatura pulmonar não se adaptou, observando-se aglomerados de artérias pré-capilares não dilatadas. Já naqueles recém-nascidos que sobrevivem alguns dias, as células musculares lisas da camada média diferenciam-se em um fenótipo mais contrátil que o habitual, havendo ainda excessivo depósito de tecido conectivo (elastina e colágeno tipo I), o que sugere alterações ocorridas na vida intra-uterina⁷. Quando a hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido decorre de doença pulmonar, observa-se que as alterações vasculares são mais acentuadas nas áreas de maior lesão parenquimatosa.

Como foi visto anteriormente, a hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido está intimamente relacionada a um desequilíbrio entre mecanismos dilatadores e constritores pulmonares. A seguir encontra-se uma breve revisão desses mecanismos.

Mecanismos vasodilatadores

Os principais mecanismos vasodilatadores a serem considerados são o óxido nítrico, as prostaglandinas e a bradicinina.

Papel do óxido nítrico

A hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido afeta tanto a disponibilidade como a resposta ao óxido nítrico nas artérias pulmonares. Em estudos realizados em animais submetidos a hipoxia, foi observado que a atividade da eNOS (óxido nítrico sintase endotelial) não aumenta após o nascimento, como ocorre normalmente^{8,9}. Em outro modelo animal de hipertensão pulmonar, em que se realizou a ligadura intra-uterina do canal arterial, observou-se acentuada redução da expressão e da atividade da óxido nítrico sintase¹⁰. Em outro estudo realizado em cordeiros, nos quais foi colocado, cirurgicamente, um “shunt” sistêmico-pulmonar causando hiperfluxo nos pulmões, observou-se redução acentuada dos níveis de L-arginina, precursor do óxido nítrico¹¹. Recentemente, foi observado ainda que recém-nascidos portadores de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido apresentam níveis muito elevados, na urina, de dimetil-arginina, um inibidor endógeno do óxido nítrico. Níveis circulantes elevados dessa substância também foram encontrados em mães com pré-eclâmpsia e posteriormente em seus bebês¹².

Papel da prostaciclina e da bradicinina

Durante muitos anos acreditou-se que o nascimento estava associado a rápido aumento da bradicinina, que, por sua vez, aumentaria a liberação de prostaciclina. Entretanto, ainda não se conseguiu esclarecer se a prostaciclina é realmente crucial para a redução da pressão pulmonar após o

nascimento. O que se sabe é que a expressão da prostaciclina sintase nas artérias pulmonares de alguns animais é muito pequena no período fetal e imediatamente após o nascimento, e que ela aumenta rápida e progressivamente até o final da primeira semana de vida¹³. Isso parece resultar do aumento da atividade da enzima cicloxigenase 1 (COX-1). Em relação à hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, observa-se que a prostaciclina melhora o estado de vasoconstrição pulmonar secundária a hipoxia em neonatos⁷.

A bradicinina, por sua vez, causa o relaxamento dos vasos de resistência pulmonar no recém-nascido, por meio da liberação de óxido nítrico e prostaglandinas. Entretanto, seu papel na hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido ainda não está totalmente esclarecido.

Mecanismos de vasoconstrição

Os níveis circulantes de endotelina (ET1) são muito elevados no feto e caem rapidamente até o final da primeira semana de vida. A estimulação dos receptores ET_B presentes nas células endoteliais das artérias pulmonares aumenta a liberação de óxido nítrico logo após o nascimento¹⁴. Por outro lado, recém-nascidos portadores de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido apresentam níveis circulantes de ET1 muito elevados, havendo ainda aumento da densidade de receptores ET_A (vasoconstritores) e déficit de expressão dos receptores ET_B (vasodilatadores)^{15,16}. Em um estudo realizado em artérias pulmonares porcinas submetidas a hipoxia crônica, observou-se aumento acentuado da resposta contrátil à endotelina 1 e falta de resposta vasodilatadora à estimulação do receptor ET_B, demonstrando predomínio das forças vasoconstritoras nessa situação¹⁷.

Os leucotrienos e o tromboxano são substâncias vasoconstritoras muito importantes para a manutenção do tônus vascular pulmonar fetal, e na hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido secundária a infecção pulmonar por estrepococo do grupo B essas substâncias encontram-se muito aumentadas.

DIAGNÓSTICO DA HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO

A hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido deve sempre ser considerada durante a avaliação de um recém-nascido que apresenta quadro de cianose precoce (antes das primeiras 24 horas de vida). A apresentação clínica habitual é a de um recém-nascido a termo, que apresenta líquido amniótico meconial, e que logo nas primeiras horas de vida evolui com desconforto respiratório

associado a hipoxemia progressiva. Os elementos mais importantes para o diagnóstico estão apresentados a seguir.

Exame físico

Observa-se precórdio hiperdinâmico, com icto de ventrículo direito palpável. A segunda bulha é hiperfonética na área pulmonar. Pode-se detectar ainda sopro sistólico em regurgitação na área tricúspide. Gradiente de oxigenação pré e pós-ductal pode ser detectado por meio da aferição da saturação periférica de oxigênio (SpO₂) ou por meio de gasometrias arteriais. Diferença na SpO₂ maior que 10% ou na PaO₂ maior que 20 mmHg entre os membros superiores (pré-ductal) e os membros inferiores (pós-ductal) sugere a presença de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. Vale lembrar que em inúmeros casos de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido pode haver “shunt” direita-esquerda apenas através do forame oval, estando o canal arterial fechado. Nesses casos, não se detectará gradiente de oxigenação pré e pós-ductal.

Radiografia de tórax

Geralmente é normal, ou podem ser observados sinais de doença parenquimatosa, quando presente. A trama vascular pulmonar é normal ou discretamente diminuída. Pode haver cardiomegalia discreta.

Eletrocardiografia

O achado mais freqüente é o de predominância ventricular direita, podendo ser considerado normal em boa parte dos casos.

Ecocardiografia com mapeamento de fluxo em cores

Esse exame deve ser realizado em todos os recém-nascidos com suspeita de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. Permite realizar o diagnóstico diferencial com as cardiopatias congênitas, além de avaliar o quadro de hipertensão pulmonar por meio da avaliação da direção dos fluxos do forame oval e do canal arterial e prover estimativa da pressão pulmonar e da função ventricular.

Considerações em relação ao diagnóstico diferencial

Grande número de afecções neonatais, algumas delas cursando com hipertensão pulmonar secundária, pode se confundir com hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. Em algumas situações, o diagnóstico diferencial entre cardiopatia congênita e hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido é muito difícil nos primeiros

dias de vida, especialmente quando o canal arterial ainda está pérvio. As principais alterações cardíacas que podem cursar com hipertensão pulmonar no recém-nascido, mimetizando hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, são:

- cardiopatias obstrutivas direitas (tipo atresia pulmonar) com restrição acentuada do fluxo pulmonar e hipoxemia;
- cardiopatias com obstrução ao retorno venoso pulmonar: conexão anômala total de veias pulmonares forma obstrutiva, especialmente a infradiafragmática, estenose de veias pulmonares, “cor triatriatum”, estenose mitral congênita;
- cardiopatias com obstrução ao fluxo sistêmico: síndrome de hipoplasia do coração esquerdo, coarctação de aorta, estenose aórtica grave;
- cardiomiopatias do tipo fibroelastose ou doenças de depósito;
- anomalia de Ebstein e transposição das grandes artérias;
- disfunção ventricular direita ou esquerda decorrente de isquemia miocárdica perinatal.

Alguns sinais clínicos são mais característicos de cardiopatias em relação ao diagnóstico de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, sendo eles: cardiomegalia acentuada, reduzida amplitude dos pulsos arteriais, diferencial de pulso entre membros superiores e inferiores, hipoxemia acentuada e persistente (PaO₂ < 40 mmHg), presença de congestão pulmonar e presença de sopro cardíaco de grande intensidade (> 3+/6+).

TRATAMENTO

A causa básica da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido deve ser tratada tão logo seja identificada. Por exemplo, se o recém-nascido tem história sugestiva de infecção ou pneumonia, a administração de antibióticos torna-se imprescindível. Os distúrbios metabólicos e ácido-básicos devem ser tratados rapidamente. A pressão arterial sistêmica deve ser mantida adequada, por meio da reposição de volume (cristalóides ou colóides) aliada à utilização de drogas vasoativas.

Drogas vasoativas e inotrópicas

As principais drogas vasoativas utilizadas são a dobutamina e a milrinona. A dobutamina é utilizada na presença de sinais de insuficiência cardíaca e/ou disfunção ventricular, e a dose utilizada varia de 2,5 mcg/kg/min a 20 mcg/kg/min. Os inibidores da fosfodiesterase (milrinona) apresentam ação vasodilatadora tanto sistêmica como pulmonar, além de ação vasodilatadora inotrópica positiva. A dose utilizada é de 0,25 mcg/kg/min a 0,75

mcg/kg/min, sendo os efeitos colaterais mais frequentes hipotensão arterial sistêmica e plaquetopenia.

Prostaglandina E1

Apresenta efeito vasodilatador pulmonar já conhecido. Entretanto, seu melhor efeito na hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido é o de manter o canal arterial aberto, equilibrando as circulações sistêmica e pulmonar. A presença do canal arterial “descomprime” o ventrículo direito e melhora o baixo débito sistêmico apresentado por alguns recém-nascidos. A dose utilizada é de 0,01 mcg/kg/min a 0,1 mcg/kg/min.

Sedação e analgesia

Recomenda-se a utilização de sedação contínua com benzodiazepínicos (como, por exemplo, midazolam na dose de 0,05 mg/kg/h a 0,2 mg/kg/h), além de analgesia contínua com derivados opióides (como, por exemplo, fentanil na dose de 1 mcg/kg/h a 5 mcg/kg/h, e morfina na dose de 10 mcg/kg/h a 50 mcg/kg/h). Em algumas situações extremas pode ser necessária, além de analgesia e sedação, a utilização de relaxantes musculares, apesar das alterações cardiovasculares adversas.

Vasodilatadores pulmonares

Várias drogas com ação vasodilatadora pulmonar não-seletiva, como tolazolina, prostaciclina, adenosina, bloqueadores de canais de cálcio e nitroprussiato de sódio, foram propostas para o tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, tendo sido a tolazolina muito utilizada até a década de 1990¹. Com a introdução do uso terapêutico do óxido nítrico, por via inalatória, pôde-se, de maneira mais efetiva e seletiva, induzir vasodilatação pulmonar sem os efeitos sistêmicos deletérios dos outros vasodilatadores.

Óxido nítrico inalatório

O óxido nítrico inalatório (NOi) 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 rapidamente inativado e não apresentando, assim, ação vasodilatadora sistêmica. O primeiro estudo randomizado, multicêntrico e controlado que avaliou o efeito clínico do NOi em recém-nascidos portadores de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido data de 1997¹⁸. Nesse estudo, a dose inicial de NOi utilizada foi de 80 ppm, tendo sido observada boa resposta. Um segundo estudo publicado nesse mesmo ano demonstrou resultados semelhantes, utilizando entretanto doses iniciais de 20 ppm¹⁹. Uma meta-análise publicada em 1999 concluiu que o NOi promove a me-

lhora da oxigenação em cerca de 50% dos recém-nascidos portadores de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. Entretanto, não houve alteração da mortalidade e os recém-nascidos com hérnia diafragmática não apresentaram boa resposta²⁰.

A dose recomendada é de 20 ppm. Caso não haja resposta, pode-se eventualmente testar a resposta clínica utilizando-se doses mais altas (40 ppm a 80 ppm). A retirada deve ser iniciada tão logo haja melhora mantida dos níveis de PaO₂. A redução da dose inicial de 20 ppm pode ser feita rapidamente até o nível de 5 ppm ou gradativamente a cada 4 ou 6 horas (20 ppm para 10 ppm e depois 5 ppm). Caso haja piora da oxigenação durante essa fase, deve-se retornar imediatamente à dose anterior do NOi.

O NOi reage com o O₂ para formar NO₂, e reage com o superóxido para formar peroxinitrito, sendo esses metabólitos os responsáveis pela toxicidade pulmonar do NOi²¹. Pode ocorrer, ainda, aumento dos níveis circulantes de meta-hemoglobina quando de utilizam altas doses de NOi (80 ppm).

Ventilação mecânica

Durante muitos anos, a ventilação convencional foi utilizada com o propósito de hiperventilar os recém-nascidos, causando alcalose respiratória e conseqüente redução da pressão pulmonar. Entretanto, alguns estudos demonstraram que a mortalidade foi menor quando se utilizou a ventilação pouco agressiva, aceitando-se um nível mais alto de PaCO₂²². Atualmente, ao se utilizar ventilação convencional, procura-se manter a PaO₂ em torno de 50 mmHg a 60 mmHg e a PaCO₂ entre 45 mmHg e 55 mmHg, sendo o pH mantido entre 7,45 e 7,50, podendo-se, para isso, realizar a reposição endovenosa de bicarbonato de sódio.

Embora a ventilação oscilatória de alta frequência esteja sendo utilizada nos últimos anos, ainda são poucos os estudos randomizados e controlados. Observou-se que a ventilação oscilatória foi eficaz nos recém-nascidos que não responderam bem à ventilação convencional²³. Assim, atualmente utiliza-se, de início, ventilação convencional; caso não haja boa resposta, instala-se a ventilação oscilatória de alta frequência.

Surfactante pulmonar

Tem sido indicado na aspiração de mecônio. Alguns estudos já demonstraram significativa melhora da oxigenação e redução da necessidade de oxigenação extracorpórea com membrana com a utilização de surfactante²⁴. Preconiza-se utilizar a primeira dose (100 mg/kg a 150 mg/kg) nas pri-

meiras seis horas de vida, podendo ser utilizadas até quatro doses.

Oxigenação extracorpórea com membrana

A oxigenação extracorpórea com membrana é um procedimento de "bypass", em que o sangue insaturado é retirado do paciente e as trocas gasosas são feitas através de uma membrana extracorpórea, retornando assim oxigenado ao paciente. Está indicada nos recém-nascidos portadores de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido e insuficiência respiratória grave, nos quais, apesar da terapêutica clínica máxima (ventilação otimizada, NOi, drogas vasoativas, alcalinização), não há melhora. A oxigenação extracorpórea com membrana para hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido teve seu apogeu em 1992, nos

Estados Unidos, quando foi instalada em cerca de 1.500 recém-nascidos. Desde então, observou-se redução gradativa do número de recém-nascidos necessitando de oxigenação extracorpórea com membrana, o que provavelmente está relacionado ao uso de NOi, ventilação oscilatória de alta frequência e surfactante²⁵. A sobrevivência atual dos recém-nascidos tratados com oxigenação extracorpórea com membrana está em torno de 75%, embora cerca de 15% deles apresentem seqüelas neurológicas graves²⁶. Acredita-se que a indicação de oxigenação extracorpórea com membrana deva ser reservada para os recém-nascidos portadores de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido reversível, que não respondem ao tratamento convencional e ao uso de NOi com ventilação de alta frequência.

PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION OF THE NEWBORN

JORGE YUSSEF AFIUNE

Persistent pulmonary hypertension of the newborn is the result of the disruption in the normal perinatal fetal-neonatal circulatory transition. This disorder is characterized by sustained elevation in pulmonary vascular resistance and a right to left hemodynamic shunting through the foramen ovale or ductus arteriosus. Pulmonary parenchymal disease, meconium aspiration and pulmonary hypoplasia are the main neonatal conditions with well-established links with persistent pulmonary hypertension of the newborn. Hypoxemia is the most important feature of the clinical presentation and an echocardiographic study is crucial to exclude congenital heart disease. Improved ventilator management, treatment with inhaled nitric oxide and extracorporeal membrane oxygenation have led to improved survival among these newborns. Otherwise, adverse sequelae may still occur.

Key words: persistent pulmonary hypertension of the newborn, pulmonary hypertension, newborn.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2006;2:120-6)
RSCESP (72594)-1602

REFERÊNCIAS

1. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics*. 2000;105:14-20.
2. Sugihara C. Treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr (Rio J)*. 2001;77 Suppl 1:S17-S24.
3. Afiune JY. Doença arterial pulmonar no recém-nascido. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81:S80-95.
4. Van Marter LJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR, editors. *Manual of neonatal care*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 377-83.
5. Cooper CJ, Landzberg TJ, Anderson TJ, Charbonneau F, Creager MA, Ganz P, et al. Role of nitric oxide in the local regulation of pulmonary resistance in humans. *Circulation*. 1996;93:266-71.
6. Rabinovitch M. Pathology of pulmonary hypertension. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2001;12:223-47.
7. Haworth SG, Reid L. Persistent fetal circulation: newly recognized structural features. *J Pediatr*. 1976;88:614-20.
8. Arrigoni FI, Hislop AA, Pollock J, Haworth SG, Mitchell JA. Changes in nitric oxide synthase activity in the porcine lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:A898-900.
9. Hislop AA, Springall DR, Oliveira JS, Pollock JM, Haworth SG. Endothelial nitric oxide synthase in hypoxic newborn porcine pulmonary vessels. *Arch Dis Childh*. 1997;76:F16-22.
10. Black SM, Johengen MJ, Soifer SJ. Co-ordinated regulation of genes of the nitric oxide and endothelin pathways during the development of pulmonary hypertension in fetal lambs. *Ped Res*. 1998;44:821-30.
11. Reddy VM, Wong J, Liddicoat JR, Johengen M, Chang R, Fineman JR. Altered endothelium-dependent vasoactive responses in lambs with pulmonary hypertension and increased pulmonary blood flow. *Am J Physiol*. 1996;271:H562-70.
12. Pierce CM, Krywawych S, Petros AJ. Asymmetric dimethyl arginine in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Ped Crit Care Med*. 2000;1:166-70.
13. Shaul PW, Pace MC, Chen Z, Brannon TS. Developmental changes in prostacyclin synthesis are conserved in cultured pulmonary endothelium and vascular smooth muscle. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999;20:113-21.
14. Fukuroda T, Nishikibe M, Ohta Y, Ihara M, Yano M, Ishikawa K, et al. Analysis of responses to endothelins in isolated porcine blood vessels by using a novel endothelin antagonist, BQ-153. *Life-Sci*. 1992;50:107-12.
15. Noguchi Y, Hislop AA, Haworth SG. Influence of hypoxia on endothelin-1 binding sites in neonatal porcine pulmonary vasculature. *Am J Physiol*. 1997;272:H669-78.
16. Rosenberg AA, Kennaugh J, Koppenhafer SL, Loomis M, Chatfield BA, Abman SH. Elevated immunoreactive endothelin-1 level in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr*. 1993;123:109-14.
17. Boels PJ, Deutsch J, Gao B, Haworth SG. Maturation of the response to bradykinin in resistance and conduit pulmonary arteries. *Cardiovasc Res*. 1999;44:416-28.
18. Roberts JD Jr, Fineman JR, Morin FC 3rd, Shaul PW, Rimar S, Schreiber MD, et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The inhaled nitric oxide study group. *N Engl J Med*. 1997;336:605-10.
19. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly fullterm infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med*. 1997;336:597-604.
20. 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.
21. Haddad IY, Ischiropoulos H, Holm BA, Beckman JS, Baker JR, Matalon S. Mechanisms of peroxynitrite-induced injury to pulmonary surfactants. *Am J Physiol*. 1993;265:L555-64.
22. Schreiber MD, Heymann MA, Soifer SJ. Increased arterial pH, not decreased PaCO₂ attenuates hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction in newborn lambs. *Pediatr Res*. 1986;20:113-7.
23. Clark RH, Yoder BA, Sell MS. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillation and conventional ventilation in candidates for extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr*. 1994;1224:447-54.
24. Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, Zola EM, Shalwitz RA, Gunkel JH. 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;132:40-7.
25. Rais-Bahrami K, Short BL. The current status of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Semin Perinatol*. 2000;24:406-17.
26. UK Collaborative ECMO Trial Group. UK collaborative randomized trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Lancet*. 1996;348:75-82.

Aradois[®]-H

losartana potássica
+ hidroclorotiazida
50/12,5 - 100/25 mg



 **Eficácia comprovada no controle da pressão arterial em todos os estágios.**⁽²⁾

 **Excelente tolerabilidade e comodidade posológica.**^(1, 2)



Custo acessível para o paciente
Apresentação: caixa com 30 comprimidos

Socialmente justo. Economicamente viável.^(a)

Aradois H é uma combinação de losartana potássica + hidroclorotiazida. Forma farmacêutica e apresentações: Comprimido revestido 50 mg + 12,5 mg ou 100 mg + 25 mg de losartana potássica+ hidroclorotiazida. Caixa com 30 comprimidos. USO ORAL. USO ADULTO. Indicações: é indicado no tratamento da hipertensão arterial, onde é mais adequada a terapia combinada. Posologia: Como terapia inicial em pacientes com hipertensão arterial grave. A dose inicial usual e a dose de manutenção é de 1 comprimido revestido de Aradois H (50/12,5 mg), uma vez ao dia. Para pacientes que não respondem bem ao tratamento, a dose pode ser aumentada para mais 1 comprimido revestido de Aradois H (50/12,5 mg), uma vez ao dia ou 1 comprimido de Aradois H (100/25 mg). Contra-indicações: Pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula ou a outros medicamentos derivados da sulfonamida. Pacientes com anúria. Precauções e Advertências: losartan/hidroclorotiazida: Hipersensibilidade; angioedema. Aradois H não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática ou com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 ml/min) -losartana: Insuficiência renal e hepática: Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, foram reportadas mudanças na função renal em indivíduos suscetíveis tratados com losartana potássica. -hidroclorotiazida: Desequilíbrio hídrico/eletrolítico e hipotensão: Assim como para todas as terapias anti-hipertensivas pode ocorrer hipotensão sintomática em alguns pacientes. Gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Interações Medicamentosas: Losartana: o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos de sais contendo potássio podem levar a um aumento de potássio sérico. Hidroclorotiazida: quando administradas concomitantemente, as seguintes drogas podem interagir com os diuréticos tiazídicos: Alcool, barbitúricos ou narcóticos; Pode ocorrer potencialização da hipotensão ortostática. Reações Adversas: Em geral o tratamento com losartana potássica + hidroclorotiazida foi bem tolerado. Na maioria dos casos as experiências adversas foram leves e transitórias e não requereram a descontinuação da terapia. Em estudos clínicos controlados em hipertensão essencial, tontura foi o único efeito adverso relatado como relacionado à droga e que ocorreu com incidência maior que a do placebo em 1% ou mais dos pacientes tratados com losartana potássica e hidroclorotiazida. As seguintes reações adversas têm sido relatadas após a comercialização: Hipersensibilidade: Raramente tem sido relatado angioedema, incluindo edema de laringe e glote causando obstrução de respiração e/ou edema de face, lábios, laringe e/ou língua em pacientes tratados com losartana; alguns destes pacientes previamente apresentaram angioedema com outras drogas incluindo inibidores da ECA. Gastrointestinal: hepatite foi raramente relatada em pacientes tratados com losartana; diarreia. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Registro MS 1.0974.0140. *APERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO*

Referências Bibliográficas:

- 1) GAVRAS H.P., SALERNO, C.M. The angiotensin II type 1 receptor blocker losartan in clinical practice: a review. *Clinical Therapeutics*, v.18, n.6, p.1058-1067, 1996.
2) MCINTYRE, M., et al. Losartan, an orally active angiotensin (AT1) receptor antagonist: a review of its efficacy and safety in essential hypertension. *Pharmacol Ther*, v.74, n.2, p. 181-194, 1997.

Outras Referências:

- a) Preço Máximo ao Consumidor (ICMS 18%). Revista Kairos, n. 212, julho, 2006.

BiOLAB
FARMACÊUTICA

Av do Café nº 277 - 7º andar
Centro Empresarial do Aço
Jabaquara - CEP.: 04311-900
São Paulo - SP

BiOLAB
CÁRDIO
SAC 0800 - 11 15 59
www.biolabfarma.com.br