

Diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar: uma atualização*

Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: an update

Susana Hoette, Carlos Jardim, Rogério de Souza

Resumo

Ao longo dos últimos cinco anos, o conhecimento na área de hipertensão pulmonar evoluiu de forma consistente e significativa. Novos algoritmos diagnósticos e de tratamento foram desenvolvidos com base no resultado de diversos estudos clínicos que evidenciaram a utilidade de novas ferramentas, assim como a eficácia de novos medicamentos e de combinações. Da mesma forma, a classificação da hipertensão pulmonar evoluiu, na tentativa de agrupar as diferentes formas de hipertensão pulmonar que apresentam abordagens diagnósticas e terapêuticas semelhantes a fim de facilitar a condução clínica dos pacientes. Esta revisão visa discutir cada uma dessas modificações, tendo por base as diretrizes brasileiras para manejo da hipertensão pulmonar de 2005, ressaltando aquilo que foi acrescentado às diretrizes internacionais.

Descritores: Hipertensão pulmonar/diagnóstico; Hipertensão pulmonar/terapia; Protocolos clínicos.

Abstract

Over the last five years, knowledge in the field of pulmonary hypertension has grown consistently and significantly. On the basis of various clinical studies showing the usefulness of new diagnostic tools, as well as the efficacy of new medications and drug combinations, new diagnostic and treatment algorithms have been developed. Likewise, in order to simplify the clinical management of patients, the classification of pulmonary hypertension has been changed in an attempt to group the various forms of pulmonary hypertension in which the diagnostic and therapeutic approaches are similar. The objective of this review was to discuss these modifications, based on the 2005 Brazilian guidelines for the management of pulmonary hypertension, emphasizing what has been added to the international guidelines.

Keywords: Hypertension, pulmonary/diagnosis; Hypertension, pulmonary/therapy; Clinical protocols.

Introdução

Desde as últimas diretrizes sobre hipertensão pulmonar (HP), publicadas neste Jornal em 2005, um novo encontro de especialistas nessa patologia ocorreu em Dana Point, na Califórnia, EUA, em 2008, e diversos artigos foram publicados nessa área, tornando-se então necessária uma atualização em alguns aspectos do diagnóstico e do tratamento da HP. Neste artigo, revisaremos o que mudou em relação ao diagnóstico e ao tratamento da HP nos últimos anos.^(1,2)

Triagem

Pacientes com queixa de dispneia aos esforços, dor precordial, tontura e/ou síncope e sinais de insuficiência cardíaca direita sem causa evidente devem ser avaliados para HP. Vários são os exames que podem ser utilizados para a avaliação inicial dos pacientes com suspeita de HP, com grande espectro de sensibilidade e especificidade. A radiografia do tórax e o eletrocardiograma (ECG), por exemplo, são exames com baixa acurácia para o diagnóstico de HP, mas ainda assim, pela ampla disponibilidade

* Trabalho realizado na Unidade de Circulação Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HC-FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Rogério de Souza. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 5º andar, Bloco II, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel/Fax 55 11 3069-5695. E-mail: rogerio.souza@incor.usp.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 6/3/2010. Aprovado, após revisão, em 6/7/2010.

e baixo custo, podem ser empregados em programas de triagem.

ECG

No ECG, podemos observar um aumento da amplitude da onda P ($\geq 2,5$ mm na derivação DII), sinais de hipertrofia ventricular direita, bloqueio de ramo direito, desvio do eixo QRS para a direita e alterações de repolarização (*strain* de ventrículo direito [VD]). A presença de desvio maior que 100° mostrou boa correlação com as medidas hemodinâmicas, mas com baixa especificidade para o diagnóstico de HP. O ECG pode receber inicialmente o laudo como normal em até 13% dos pacientes com diagnóstico confirmado de HP por cateterismo cardíaco direito (CCD; Figura 1).⁽³⁾

Radiografia de tórax

Na radiografia do tórax, observa-se um alargamento dos hilos que reflete a dilatação das artérias pulmonares e cardiomegalia. A radiografia de tórax é importante também para o diagnóstico de outras doenças, como aquelas que comprometem o parênquima pulmonar e que podem justificar a dispneia do paciente (Figura 2a).

TC de tórax

A angiotomografia computadorizada de tórax tem papel significativo na avaliação diagnóstica da HP. O diâmetro do tronco da artéria pulmonar (AP) está significativamente aumentado em pacientes com HP quando comparado com o de indivíduos normais e apresenta boa correlação

com as medidas de pressão na AP.⁽⁴⁾ Estudos mostram limite superior da normalidade para o diâmetro da AP em indivíduos normais varia de 32,6 mm a 33,2 mm. Um grupo de autores encontrou uma especificidade de 95% para o diagnóstico de HP quando o diâmetro da AP é maior que 33,2 mm (Figura 2b).⁽⁵⁾

Ecocardiograma

O ecocardiograma (ECO) é o principal exame utilizado para a triagem de HP. Mesmo assim, é um exame com limitações importantes que merecem destaque, como o fato de ser altamente dependente do examinador e de que uma porcentagem significativa dos pacientes não apresenta janela adequada para a realização do exame. Outra limitação é que a estimativa da pressão sistólica da AP (PSAP) depende do jato de regurgitação tricúspide e da pressão de átrio direito (PAD). Em até 10% dos casos, a medida da velocidade do jato de regurgitação tricúspide não é possível, impedindo, portanto, a estimativa da PSAP. Apesar de alguns estudos mostrarem uma significativa correlação dos achados no ECO com os valores encontrados no CCD, um grupo de autores mostrou, em um estudo recente, que as estimativas de PAD e PSAP pelo ECO diferiram significativamente das pressões medidas no CCD.⁽⁶⁾ Naquele estudo, 65 pacientes encaminhados para o diagnóstico ou o acompanhamento de HP realizaram ECO e CCD com uma hora de intervalo, ou seja, com mínimas variações das condições basais do paciente. Demonstrou-se ainda que a medida do débito cardíaco (DC) pelo ECO não é útil e que as pressões estimadas pelo ECO são frequentemente superestimadas. Com base nessas considerações, o valor da PSAP estimada pelo ECO não deve ser utilizado para o diagnóstico de HP, mas sim na triagem dessa patologia. Além da estimativa da PSAP, a presença de dilatação e a disfunção de VD devem ser consideradas como sinais indiretos de HP. Apesar das limitações, o ECO permanece sendo o principal exame de triagem para HP por ser um exame não invasivo e de fácil acesso, além de ser útil para evidenciar malformações e patologias do coração esquerdo.

Como a função do VD tem papel significativo no prognóstico de pacientes com HP, a adequada medida da função ventricular direita se torna necessária. O VD tem características bastante diferentes do ventrículo esquerdo (VE).

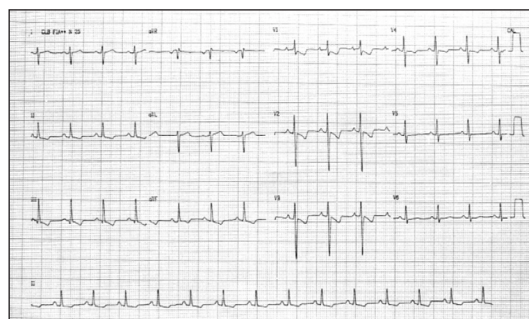


Figura 1 – Eletrocardiograma de uma paciente de 24 anos com hipertensão arterial pulmonar idiopática. Podemos observar sinais de hipertrofia ventricular direita, desvio do eixo QRS para a direita e alterações de repolarização.

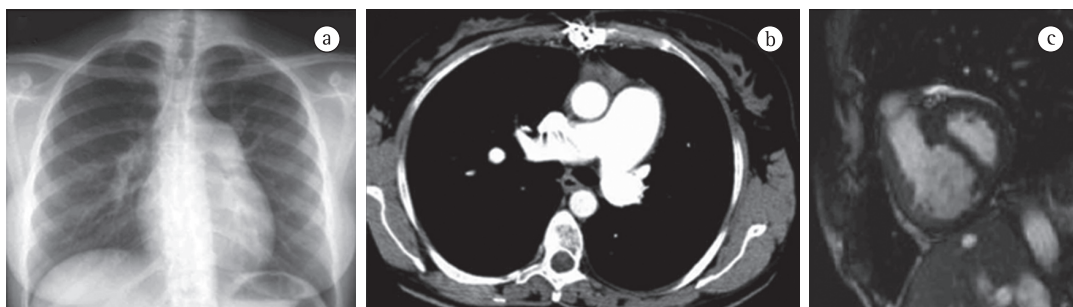


Figura 2 – Em a), radiografia de tórax de uma paciente de 30 anos com hipertensão arterial pulmonar idiopática, na qual podemos evidenciar o alargamento dos hilos. Em b), TC de tórax de uma paciente com hipertensão arterial pulmonar, na qual podemos observar a dilatação importante do tronco da artéria pulmonar (39 mm). Em c), ressonância magnética cardíaca de um paciente com hipertensão pulmonar. Imagem sem contraste do eixo curto com o ventrículo direito à esquerda e o ventrículo esquerdo à direita da figura. Pode-se observar o abaulamento do septo interventricular levando a compressão do ventrículo esquerdo.

Ao contrário do VE, que tem paredes espessas e formato cônico, o VD tem paredes finas e formato semilunar ou em crescente, tendo ainda massa miocárdica significativamente menor e mais trabeculada do que a massa miocárdica do VE. O padrão de contração também é diferente; no VD, há predomínio de contração longitudinal das fibras miocárdicas, enquanto, no VE, há predomínio de movimento em espiral. Assim, avaliar a função do VD com as ferramentas utilizadas para a avaliação da função do VE não parece suficiente ou apropriado.

Novas técnicas vêm sendo estudadas para a melhor estimativa da função ventricular direita. O *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE) vem se mostrando uma boa ferramenta. Essa técnica calcula a medida do deslocamento do anel da válvula pulmonar em relação ao ápice do VD durante a sístole. Um estudo comparando a avaliação da função do VD por TAPSE com medidas realizadas no CCD mostrou uma ótima correlação dos valores encontrados. Valores de TAPSE < 1,8 cm apresentaram boa acurácia para a detecção de disfunção de VD, considerados, ainda, como um marcador prognóstico, já que pacientes com valores de TAPSE < 1,8 cm apresentaram sobrevida menor do que aqueles com valores de TAPSE > 1,8 cm.⁽⁷⁾

Outras técnicas, como a comparação da área do VD entre a sístole e a diástole, chamada de *right ventricular fractional area change*, vêm sendo estudadas para a avaliação da função ventricular direita e podem vir a ser úteis em pacientes com HP.

Ressonância magnética

Os avanços nas técnicas de aquisição e processamento das imagens cardíacas da ressonância magnética permitem avaliar o VD de forma tridimensional e com visualização tomográfica detalhada da sua morfologia. As imagens da ressonância magnética cardíaca (RMC) apresentam definição nítida entre o miocárdio e o sangue intracavitário, levando a uma definição excelente das bordas miocárdica e endocárdica.⁽⁸⁾ Como o VD apresenta as particularidades acima descritas e a RMC permite uma visualização mais detalhada do VD, ela é considerada hoje o padrão ouro para a avaliação não invasiva do VD.^(9,10) Estudos com RMC em pacientes com HP mostraram que, quando comparados ao grupo controle, esses apresentam um aumento significativo dos volumes sistólico e diastólico finais e da massa muscular do VD, assim como uma redução significativa da fração de ejeção do mesmo. Outros estudos mostraram ainda a presença do abaulamento do septo interventricular com redução associada do volume do VE no início da diástole, mostrando o comprometimento da função do VE associado à disfunção do VD.⁽¹¹⁾ Um grupo de autores demonstrou que a posição do septo, determinada pelo cálculo de seu deslocamento em direção ao VE, foi acurada para prever a pressão sistólica do VD.⁽¹²⁾ A RMC permite, mesmo sem a utilização de contraste, uma ótima visualização da AP, sendo possível avaliar a complacência dessa e a medida de seu fluxo pela técnica de contraste de fase. A medida

Quadro 1 – Definição hemodinâmica de hipertensão pulmonar.^a

Definição	Características	Grupo clínico
HP	PMAP ≥ 25 mmHg	Todos
HP pré-capilar	PMAP ≥ 25 mmHg	1. HAP
	POAP ≤ 15 mmHg	3. HP causada por pneumopatia
	DC normal ou reduzido	4. TEPCH
HP pós-capilar		5. HP com mecanismo multifatorial e/ou desconhecido
	PMAP ≥ 25 mmHg	2. HP causada por doença cardíaca esquerda
	POAP > 15 mmHg	
	DC normal ou reduzido	
Passiva (proporcional)	GTP ≤ 12 mmHg	
Reativa (desproporcional)	GTP > 12 mmHg	

HP: hipertensão pulmonar; PMAP: pressão média da artéria pulmonar; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; DC: débito cardíaco; HAP: hipertensão arterial pulmonar; TEPCH: tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo; e GTP: gradiente transpulmonar. ^aAdaptado de Badesch et al.⁽²⁾

da complacência da AP está significativamente reduzida em pacientes com HP.⁽¹³⁾ Em um estudo, mostrou-se que a medida da pulsatilidade (que tem relação com a complacência) pode também se correlacionar à resposta ao teste com óxido nítrico.⁽¹⁴⁾ A medida da velocidade na AP e o tempo para se atingir a velocidade máxima (tempo de aceleração) estão reduzidos em pacientes com HP, e essas medidas estão relacionadas com a medida de volume sistólico por CCD.⁽¹⁵⁾ A RMC também tem seu papel no seguimento dos pacientes com HP. Dois estudos utilizaram RMC antes do início do tratamento e 6-12 meses após seu início. Em um dos estudos, os pacientes receberam epoprostenol e, no outro, eles receberam bosentan.^(16,17) Em ambos os estudos, a melhora no teste de caminhada de seis minutos (TC6) foi significativamente relacionada com a melhora nos parâmetros de função ventricular direita detectada pela RMC. Em um terceiro estudo, utilizou-se a RMC antes e após a realização de tromboendarterectomia.⁽¹⁸⁾ Aquele estudo mostrou uma redução significativa da massa miocárdica e dos volumes sistólico e diastólico finais do VD, assim como um aumento dos volumes do VE, refletindo a reversão no remodelamento ventricular e a reversão do desvio do septo, com a melhora hemodinâmica obtida após a cirurgia (Figura 2c).

A RMC não é um exame amplamente disponível e apresenta ainda elevado custo, mas seu papel no diagnóstico e no acompanhamento de pacientes com HP é promissor, já que permite uma melhor avaliação da função ventricular direita, do fluxo e do comportamento das APs.

Diagnóstico

Se um paciente com suspeita de HP foi triado e foram encontrados sinais compatíveis com o aumento dos níveis pressóricos na circulação pulmonar nos exames iniciais, deve-se avaliar a necessidade de realização de CCD para a confirmação diagnóstica, uma vez que o diagnóstico de HP só pode ser firmado de maneira definitiva com a medida das pressões de forma invasiva (Figura 3).

Alterações na definição de HP também foram realizadas desde o último consenso brasileiro. Até o encontro em Dana Point, a HP era definida por uma pressão média da AP (PMAP) ≥ 25 mmHg em repouso ou ≥ 30 mmHg com exercício, com uma pressão capilar pulmonar ≤ 15 mmHg. O grupo de especialistas que revisou os dados publicados até esse encontro chegou à conclusão de que os dados obtidos com exercício eram muito heterogêneos — em relação à carga utilizada, a duração e a posição do paciente ao realizar o exercício — fatores esses que podem influenciar as medidas de pressão na AP. Devido a essa falta de padronização, optou-se então por retirar da definição a HP induzida por esforço. Isso não quer dizer que não exista HP de esforço, mas apenas que, até o momento, não existem dados suficientemente robustos para a definição de valores. Esse fato reforça a importância de novos estudos nessa área para uma definição adequada da HP induzida por esforço físico.⁽²⁾

Uma revisão de 47 estudos avaliando a pressão arterial pulmonar em voluntários saudáveis mostrou que o valor médio de PMAP

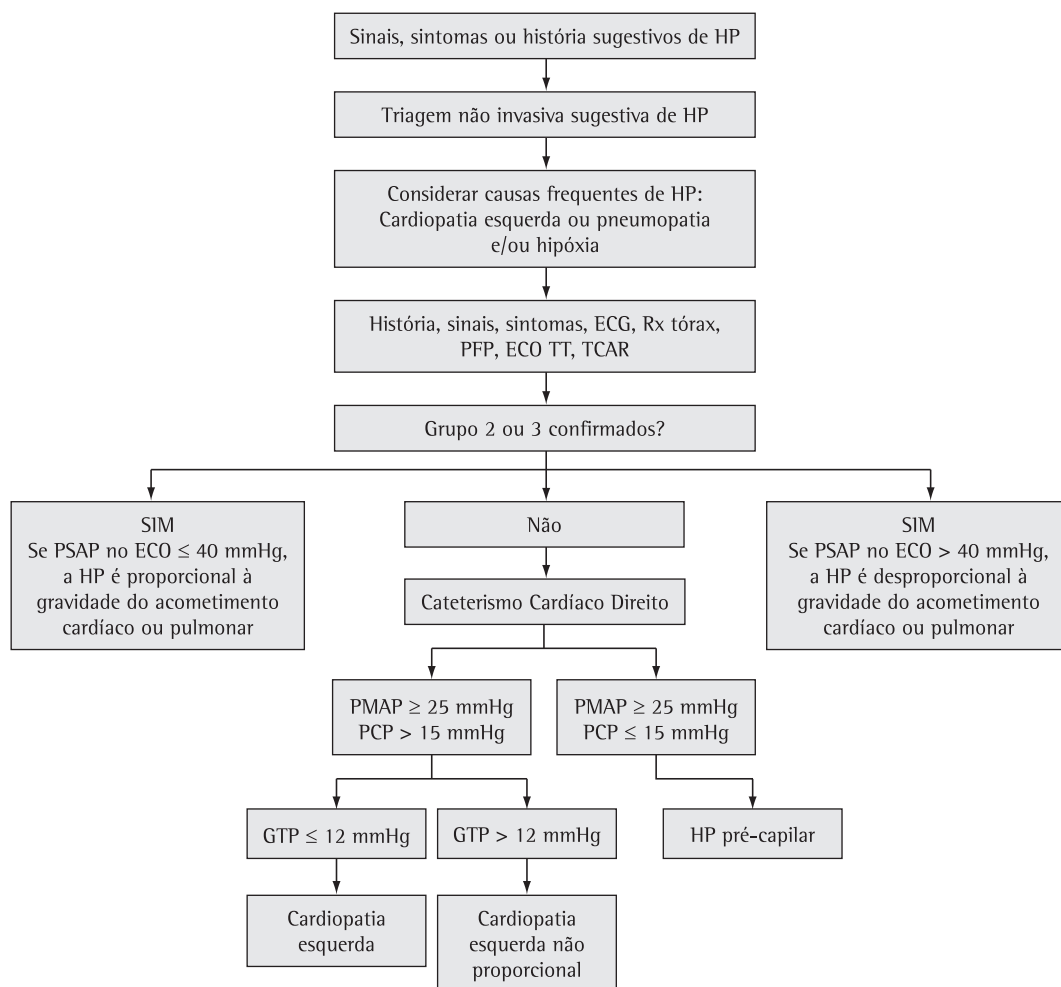


Figura 3 – Fluxograma para diagnóstico de hipertensão pulmonar (HP). ECG: eletrocardiograma; Rx: radiografia; PFP: prova de função pulmonar; ECO: ecocardiograma; TT: transtorácico; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; PMAP: Pressão média da artéria pulmonar; PCP: pressão capilar pulmonar; e GTP: gradiente transpulmonar. Adaptado de Galiè et al.⁽²⁷⁾

em repouso foi de $14,0 \pm 3,3$ mmHg. Quando indivíduos de diferentes faixas etárias foram comparados, houve apenas uma pequena variação, não significativa, da PMAP em repouso.⁽¹⁹⁾ O valor normal para a PMAP em repouso foi então definido como < 20 mmHg. O significado do achado de pressões entre 20 e 25 mmHg ainda não está claro. Estudos em pacientes com DPOC e fibrose pulmonar mostraram que pacientes com $PMAP > 17$ mmHg tinham pior prognóstico quando comparados com pacientes com pressões inferiores a esse valor, chamando a atenção para o fato de que $PMAP < 25$ mmHg possa ter significância clínica.⁽²⁰⁾ Atualmente, para o diagnóstico de HP, ficou estabelecido como valores de $PMAP \geq 25$ mmHg em repouso.

Pacientes com $PMAP \geq 25$ mmHg têm diagnóstico de HP e, após essa determinação, deve-se definir se a HP é pré ou pós-capilar. Se a pressão de oclusão da AP (POAP) for ≤ 15 mmHg, a HP é dita pré-capilar. Se a POAP for > 15 mmHg, é preciso determinar o gradiente transpulmonar (GTP). O GTP é calculado pela diferença entre a PMAP e a POAP. Quando essa diferença for ≤ 12 mmHg, o aumento da PMAP é dito passivo, ou seja, o aumento da PMAP é causado exclusivamente pelo acometimento cardíaco. Se o GTP for > 12 mmHg, o aumento da PMAP é desproporcional ao aumento da pressão no VE e, portanto, existe remodelamento vascular pulmonar ou outra causa associada para o aumento da PMAP (Quadro 1 e Figura 3).

O teste agudo com vasodilatador deve ser realizado durante a avaliação hemodinâmica inicial em pacientes com HP pré-capilar. O teste pode ser realizado utilizando-se óxido nítrico, prostaciclina ou adenosina. Considera-se uma resposta positiva quando há redução na PMAP de pelo menos 10 mmHg e para valores ≤ 40 mmHg. A resposta positiva nesse teste prevê a resposta clínica e hemodinâmica aos bloqueadores do canal de cálcio.^(21,22)

Após a confirmação através de CCD da existência de HP e de sua adequada classificação hemodinâmica, diversos exames devem ser realizados para se esclarecer a etiologia específica da HP. Ressaltamos que a HP idiopática é um diagnóstico de exclusão, e é fundamental

seguir um fluxograma adequado para facilitar a investigação diagnóstica (Figura 4).

Classificação

Houve diversas alterações na classificação clínica da HP. A forma básica da classificação de Veneza de 2003 foi mantida, com cinco grupos principais e respectivos subgrupos; porém, patologias foram mudadas de grupos ou de subgrupos, e alguns desses foram criados ou suprimidos. Essas alterações serão descritas a seguir, e a comparação entre a classificação antiga e a nova está resumida no Quadro 2.⁽²³⁾

O primeiro grupo continua sendo denominado hipertensão arterial pulmonar (HAP), com

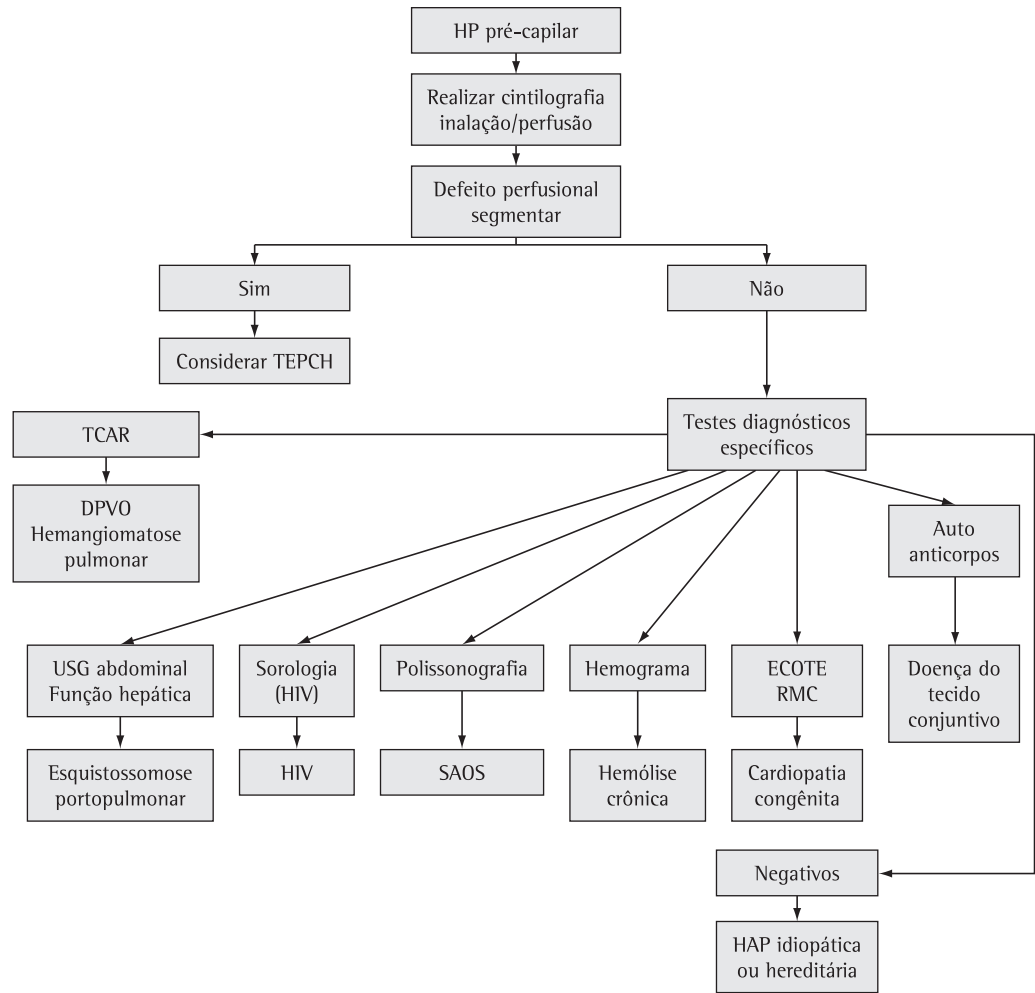


Figura 4 – Fluxograma para diagnóstico da etiologia da hipertensão pulmonar. TEPCH: tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo; DPVO: doença pulmonar vaso-oclusiva; USG: ultrassonografia; ECOTE: ecocardiograma transesofágico; RMC: ressonância magnética cardíaca; e SAOS: síndrome da apneia obstrutiva do sono. Adaptado de Galiè et al.⁽²⁷⁾

Quadro 2 – Classificações clínicas da hipertensão pulmonar realizadas em Veneza, Itália, em 2003, e as atuais, realizadas em Dana Point, CA, EUA, em 2008.^a

Veneza, 2003	Dana Point, 2008
1. Hipertensão arterial pulmonar 1.1. Idiopática 1.2. Familiar 1.3. Associada a: 1.3.1. Doenças vasculares do colágeno 1.3.2. <i>Shunts</i> sistêmico-pulmonares congênitos 1.3.3. Hipertensão portal 1.3.4. Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana 1.3.5. Drogas/toxinas 1.3.6. Outras (tireoidopatias, telangiectasia familiar hereditária, hemoglobinopatias, doença de Gaucher, doenças mieloproliferativas e esplenectomia) 1.4. Associada a acometimento capilar/venoso significativo 1.4.1. Doença pulmonar veno-oclusiva 1.4.2. Hemangiomatose capilar pulmonar 1.5. Hipertensão persistente do recém-nascido	1. Hipertensão arterial pulmonar 1.1. Idiopática 1.2. Hereditária 1.2.1. BMPR2 1.2.2. ALK-1 e endoglina (presença ou não de telangiectasia hemorrágica hereditária) 1.2.3. Desconhecido 1.3. Induzida por droga ou toxina 1.4. Associada a: 1.4.1. Doenças do tecido conjuntivo 1.4.2. Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana 1.4.3. Hipertensão portal 1.4.4. Cardiopatia congênita 1.4.5. Esquistossomose 1.4.6. Anemia hemolítica crônica 1.5. Hipertensão persistente do recém-nascido 1'. Doença pulmonar veno-oclusiva e/ou hemangiomatose capilar pulmonar
2. Hipertensão venosa pulmonar 2.1. Cardiopatia de câmaras esquerdas 2.2. Valvopatias à esquerda	2. Hipertensão pulmonar causada por doença no coração esquerdo 2.1. Disfunção sistólica 2.2. Disfunção diastólica 2.3. Doença valvar
3. Hipertensão pulmonar associada a pneumopatias e/ou hipoxemia 3.1. DPOC 3.2. Pneumopatia intersticial 3.3. Doenças respiratórias relacionadas ao sono 3.4. Hipoventilação alveolar 3.5. Exposição crônica a altas altitudes 3.6. Anormalidades do desenvolvimento	3. Hipertensão pulmonar causada por doença pulmonar e/ou hipóxia 3.1. DPOC 3.2. Pneumopatia intersticial 3.3. Outras doenças pulmonares com padrão misto restritivo e obstrutivo 3.4. Doenças respiratórias relacionadas ao sono 3.5. Hipoventilação alveolar 3.6. Exposição crônica a altas altitudes 3.7. Anormalidades do desenvolvimento
4. Hipertensão pulmonar devido à doença embólica e/ou à doença trombótica crônica 4.1. Obstrução tromboembólica das artérias pulmonares proximais 4.2. Obstrução das artérias pulmonares distais 4.3. Embolia pulmonar não trombótica (tumor, parasitas, material estranho)	4. Tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo
5. Miscelânea Sarcoidose, histiocitose X, linfangioleiomiomatose, compressão dos vasos pulmonares (adenopatia, tumor e mediastinite fibrosante)	5. Hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais não esclarecidos 5.1. Desordens hematológicas: desordens mieloproliferativas e esplenectomia 5.2. Desordens sistêmicas: sarcoidose e histiocitose pulmonar de células de Langerhans 5.3. Desordens metabólicas: doença de armazenamento de glicogênio, doença de Gaucher e tireoidopatias 5.4. Outras: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante e insuficiência renal crônica em diálise

BMPR2: *bone morphogenetic protein receptor, type 2*; e ALK-1: *activin receptor-like kinase-1*. ^aAdaptado de Simonneau et al.⁽²³⁾

dois subgrupos. No subgrupo 1.1, não houve alterações, e a HAP idiopática (HAPI) compreende ainda os casos esporádicos em que não se detecta um fator de risco ou história familiar. O subgrupo 1.2, antes chamado de HAP familiar, agora passou a ser chamado HAP hereditária, com três subdivisões: 1.2.1 - devido a mutações no *bone morphogenetic protein receptor, type 2* (BMPR2); 1.2.2 - devido a mutações no *activin receptor-like kinase-1* ou endoglin; e 1.2.3 - motivo desconhecido. Essa nova subdivisão se tornou necessária devido à importância de novos genes associados à HP e da descrição de mutação no gene BMPR2 em 11–40% dos casos de HAPI; esses casos, mesmo sem história familiar prévia, passam a caracterizar uma subpopulação com doença hereditária, tornando a denominação familiar inapropriada.

O subgrupo 1.3 passou a ser denominado por HAP induzida por drogas e toxinas. A alteração da denominação foi decorrente de estudos recentes que demonstraram o papel de certas drogas na indução do quadro de HAP, sem alteração do seu curso clínico, como foi demonstrado com relação à fenfluramina.^[24] O grupo 1.4, pela nova classificação, engloba as condições associadas à gênese de HAP. Seus subgrupos tiveram pequenas alterações — a infecção por HIV, a hipertensão portal e a hipertensão persistente do recém-nascido continuaram sendo cada qual um subgrupo. O subgrupo antes chamado doença vascular do colágeno agora passou a ser chamado de doença do tecido conjuntivo. O subgrupo chamado *shunts* sistêmico-pulmonares congênitos agora passou a ser o subgrupo de cardiopatias congênitas. O subgrupo chamado outros foi eliminado da classificação atual, e dois novos subgrupos foram criados: o subgrupo 1.4.5, que agora abrange os pacientes com esquistossomose, e o subgrupo 1.4.6 para as anemias hemolíticas crônicas, pois se demonstrou importante a associação dessas patologias com HAP. Os pacientes com esquistossomose ficavam alocados no grupo de doenças embólicas — grupo 4, na classificação prévia — porque se acreditava que o mecanismo que levava a HP nessa patologia estava associado à obstrução mecânica de vasos pulmonares pelos ovos do parasita. Atualmente, estudos de anatomia patológica têm demonstrado que o acometimento pulmonar na esquistossomose é semelhante àquele encontrado na HAPI,

com o desenvolvimento de lesões plexiformes e hipertrofia das camadas íntima e média, independentemente da obstrução pelo parasita. Estudos realizados aqui no Brasil também tiveram importância para essa mudança de classificação. Em um deles, demonstrou-se que as características clínicas de pacientes com esquistossomose e HP são semelhantes as dos pacientes com HAPI.^[25] Em outro, demonstrou-se ainda que 7,7% dos pacientes com esquistossomose hepatoesplênica acompanhados no Hospital das Clínicas de São Paulo, São Paulo (SP), apresentavam HP (4,6% com o quadro pré-capilar).^[26] Dado o número de pacientes no mundo, a esquistossomose pode vir a ser a principal causa de HP. Assim, essa mudança na classificação tem um impacto significativo no Brasil e em todos os países em que a esquistossomose é endêmica. Para concluir as alterações do grupo 1, foi criado um subgrupo 1' (lê-se um *prime*), que abrange a doença pulmonar veno-oclusiva e a hemangiomatose capilar pulmonar, pois foi demonstrada uma sobreposição importante no acometimento histopatológico dessas duas entidades. Acredita-se hoje que elas possam representar fases diferentes da evolução de uma mesma patologia. Optou-se por mantê-las no grupo relacionado ao acometimento predominantemente arterial, entre outros motivos, pelo grau de resposta clínica que elas apresentam ao tratamento com as medicações específicas para HAP.

O grupo 2 é denominado HP causada por doença do coração esquerdo, para ressaltar a relação causal entre o acometimento cardíaco e o desenvolvimento de HP, já que essa é potencialmente a causa mais frequente de HP. Esse grupo foi subdividido em três subgrupos: 2.1 - disfunção sistólica; 2.2 - disfunção diastólica; e 2.3 - doença valvar.

No grupo 3, também se alterou o termo “associada a” para “causada por”, reforçando-se a importância causal do acometimento pulmonar, sendo o grupo 3 denominado HP causada por doença pulmonar e/ou hipóxia, tendo, como subgrupos, DPOC, doença intersticial pulmonar, doenças respiratórias relacionadas ao sono, hipoventilação alveolar, exposição crônica a altas altitudes, anormalidades do desenvolvimento e, ainda, em adição à classificação anterior, o subgrupo denominado outras doenças pulmonares com padrão misto restritivo e obstrutivo. Esse

último subgrupo engloba bronquiectasia crônica, fibrose cística e a síndrome recentemente reconhecida com predomínio de fibrose nas zonas basais pulmonares e enfisema nas zonas apicais pulmonares. A prevalência de HP nos pacientes com essa síndrome chega a quase 50%, sendo necessário enfatizar tal entidade na nova classificação.

O grupo 4 teve o nome alterado de HP devido a doença embólica e/ou trombótica crônica para tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo (TEPCH). As subdivisões entre obstrução distal e proximal foram retiradas da definição, uma vez que a classificação entre proximal e distal é de difícil definição e varia entre centros, tornando imprecisa uma classificação definitiva. Com essa alteração, espera-se que pacientes diagnosticados com HP devido a TEPCH sejam prontamente encaminhados a centros de referência com experiência na realização de tromboendarterectomia para que a operabilidade seja definida por uma equipe multidisciplinar.

O grupo 5 mudou de miscelânea para HP com mecanismos multifatoriais não esclarecidos e ganhou quatro subgrupos: doenças hematológicas, doenças sistêmicas, doenças metabólicas e um subgrupo denominado outras, o qual engloba uma variedade de condições associadas à HP.

Tratamento

Depois de estabelecido o diagnóstico por CCD e determinada a classificação clínica da HP, pode-se discutir qual será o tratamento estabelecido, pois a definição do grupo clínico determina qual será o tratamento a ser adotado. As medidas gerais e a terapia de suporte devem ser avaliadas para qualquer paciente com HP; entretanto, o maior número de evidências, mesmo em relação às medidas gerais, fundamenta-se em estudos em pacientes com HAP, ou seja, pacientes do grupo 1.

Medidas gerais e terapia de suporte

Todos os pacientes com diagnóstico de HP devem receber algumas orientações gerais. Os pacientes devem ser orientados a não realizarem exercícios físicos exagerados, limitando a atividade física quando apresentarem dispnéia leve. Devem receber vacinação para influenza e vacina antipneumocócica porque a infecção

é uma causa importante de morbidade e mortalidade nesses pacientes. Pacientes do sexo feminino em idade fértil devem receber orientação para a utilização de métodos contraceptivos, já que a gestação em pacientes com HP aumenta significativamente a mortalidade das mesmas. Não existe consenso sobre o tipo de contracepção ideal para pacientes com HP, mas deve-se lembrar que o uso concomitante de bosentan pode diminuir o efeito de contraceptivos orais. Pacientes em classe funcional III e IV ou com hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg) que desejem viajar de avião ou ir para lugares com altitude acima de 1.500–2.000 m devem utilizar oxigênio suplementar durante a viagem.⁽²⁷⁾

A oxigenoterapia suplementar está indicada para pacientes com hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg) e pode ser cogitada para pacientes que apresentam benefício sintomático com a correção da hipoxemia durante o esforço físico. O uso de diuréticos está indicado para todos os pacientes que apresentam sinais de hipervolemia.⁽²⁷⁾

O uso de anticoagulantes em pacientes com HP é um tema controverso, porque não existem estudos randomizados e controlados que avaliem os efeitos da anticoagulação nesses pacientes. O racional para se indicar anticoagulação nesses pacientes vem do achado histopatológico de trombose microvascular, ativação do sistema de coagulação e disfunção plaquetária em pacientes com HAPI, levando a acreditar que esses pacientes apresentam um estado pró-trombótico. Em 2006, em uma meta-análise sobre o tema, chegou-se a conclusão de que a anticoagulação deve ser indicada, já que 5 dos 7 trabalhos analisados mostraram seu benefício. O uso de anticoagulante oral está indicado para pacientes com HP que não possuam contraindicação, com o objetivo de se manter um *international normalized ratio* entre 1,5 e 2,5. Atenção deve ser dada a pacientes com doença hepática e esclerodermia porque esses podem apresentar um risco maior de sangramento; da mesma forma, deve-se dar atenção às interações com o tratamento específico de HAP. Alguns estudos, por exemplo, sugerem que o uso concomitante de sitaxsentan pode aumentar o risco de sangramento.⁽²⁸⁾

Grupo 1

A maioria dos estudos de tratamento em HP foi realizada em pacientes com HAP; portanto, o

tratamento específico para HP fica restrito, por enquanto, para os pacientes do grupo 1. Todavia, nem todos os subgrupos de pacientes com HAP tiveram respostas terapêuticas comprovadas com o uso das medicações específicas atualmente disponíveis. De forma geral, as evidências aqui discutidas restringem-se a pacientes com HAPI, HAP hereditária, HAP induzida por drogas, HAP associada a doenças do tecido conectivo ou ainda aquela associada a cardiopatias congênitas. Algum grau de evidência também existe para pacientes portadores de infecção pelo HIV. Já para pacientes com hipertensão portopulmonar, esquistossomose ou portadores de anemia hemolítica, ainda não é possível indicar o uso das mesmas medicações, sendo necessária a condução de estudos clínicos especificamente desenhados para esse fim.

Se o paciente apresentou resposta positiva no teste agudo de vasorreatividade pulmonar, o bloqueador de canal de cálcio deve ser iniciado, e, se houver resposta clínica sustentada, essa medicação deve ser mantida juntamente com o tratamento de suporte. Pacientes com resposta ao uso de bloqueador de canal de cálcio apresentam sobrevida significativamente maior do que aqueles que não respondem de forma positiva.^[22] Contudo, o uso de bloqueadores de canal de cálcio em pacientes que não apresentaram resposta positiva no teste agudo de vasorreatividade pode levar a redução do DC e da resistência vascular sistêmica sem que uma redução da PMAP ou da resistência vascular pulmonar (RVP) seja observada. Assim, o uso de bloqueador de canal de cálcio está contraindicado para pacientes que não respondem ou que não foram submetidos ao teste agudo de vasorreatividade, devido ao risco de deterioração clínica. O bloqueador de canal de cálcio a ser utilizado pode ser a nifedipina, o diltiazem e a amlodipina, dando preferência para o diltiazem em pacientes com frequência cardíaca elevada. O tratamento deve ser iniciado com doses baixas, e o aumento progressivo deve ser feito conforme a tolerância do paciente.

As classes de medicamentos específicos que são aprovadas para uso em HAP, ou seja, no grupo 1, são as seguintes: os análogos da prostaciclina, os inibidores da fosfodiesterase 5 e os inibidores dos receptores de endotelina.

Análogos da prostaciclina

Essa classe foi a primeira a ser aprovada para o tratamento específico da HP. Existem análogos da prostaciclina para administração intravenosa, subcutânea, inalatória e oral.

Epoprostenol

Em 1996, foram descritas a melhora clínica e hemodinâmica, assim como o aumento da sobrevida, quando o uso de epoprostenol associado à terapia convencional (anticoagulação, diuréticos e oxigenoterapia) foi comparado com o uso da terapia convencional isolada em pacientes com HAP, em um estudo randomizado aberto.⁽²⁹⁾ Outros estudos continuaram mostrando a melhora funcional e hemodinâmica, mas sem demonstrar a melhora na sobrevida obtida no estudo anteriormente mencionado. O epoprostenol deve ser administrado por via endovenosa, por cateter tunelizado, e de forma contínua por uma bomba de infusão portátil, devido à sua curta meia-vida. Os efeitos colaterais mais frequentes são dor na mandíbula, rubor facial (*flushing*), diarreia, náuseas e vômitos. Complicações relacionadas ao cateter, como infecção e trombose, e relacionadas ao funcionamento do equipamento também são descritas com frequência significativa. O epoprostenol não está disponível para uso no Brasil, mas é a única droga com recomendação A para pacientes em classe funcional IV.

Treprostnil

O treprostnil é um análogo da prostaciclina com meia-vida mais longa do que a do epoprostenol, permitindo sua administração por via subcutânea. Em um estudo randomizado e placebo-controlado, houve melhora dos sintomas, melhora funcional e melhora hemodinâmica discretas, mas significativas. O treprostnil tem a vantagem de não necessitar de cateter de longa permanência, evitando assim as complicações a esse relacionadas. Entretanto, a infusão subcutânea está associada à dor no local de injeção da medicação em 85% dos pacientes que receberam a droga, sendo necessária a suspensão da medicação em 8% dos casos. A velocidade de aumento da dose da medicação foi o principal fator responsável por esse efeito colateral e, por esse motivo, a dose deve ser aumentada de forma lenta e

progressiva, assim como o local de injeção deve ser trocado a cada três dias para se tentar reduzir esse problema. Os outros efeitos colaterais associados ao epoprostenol podem também ser observados com o uso de treprostínil.⁽³⁰⁾ Uma resposta sustentada da melhora hemodinâmica e sintomática foi observada em um seguimento médio de 26 meses.⁽²⁷⁾ O treprostínil também não está disponível para uso no Brasil até o momento. Sua administração por via inalatória e por via endovenosa contínua está em avaliação.

Iloprost

O iloprost é o análogo da prostaciclina de administração inalatória. Essa via de administração tem a vantagem de agir nas artérias pulmonares que estão em contato com regiões ventiladas; porém, a medicação tem que ser inalada em 6-9 vezes ao dia e está associada frequentemente ao desenvolvimento de tosse seca. Outros efeitos colaterais observados são os mesmos dos outros análogos da prostaciclina. Um estudo randomizado e placebo-controlado em pacientes com HAP e TEPCH mostrou melhora clínica significativa em um desfecho combinado que incluía capacidade ao exercício físico, classe funcional segundo a *New York Heart Association* e deterioração clínica para o grupo tratado com iloprost, sendo que os pacientes apresentaram ainda estabilidade hemodinâmica durante o estudo.⁽³¹⁾ O iloprost está registrado para uso no Brasil, embora não esteja disponível comercialmente.

Beraprost

O beraprost é o análogo da prostaciclina disponível para administração oral. Dois estudos mostraram uma melhora na distância percorrida no TC6 (DTC6), mas essa resposta não é sustentada e não houve resposta hemodinâmica. Os efeitos colaterais são os mesmos dos outros análogos da prostaciclina.⁽²⁸⁾ O beraprost de longa duração (preparação denominada TRK-100STP) foi estudado por um grupo no Japão em um estudo aberto não controlado, mostrando melhora clínica, funcional e hemodinâmica, podendo ser promissor para uso futuro.⁽³²⁾ O beraprost também não está disponível para uso no Brasil até o momento.

Inibidores da fosfodiesterase 5

Um aumento da fosfodiesterase 5 nas arteríolas pulmonares e em miócitos do VD foi demonstrado em pacientes com HP. A inibição dessa enzima leva ao aumento na concentração de guanosina monofosfato cíclico, que promove vasodilatação, inibe o remodelamento nas artérias pulmonares devido a seu efeito antiproliferativo e pró-apoptótico, e ainda parece ter um efeito inotrópico positivo no VD.⁽³³⁾ Os inibidores da fosfodiesterase 5 reduzem a RVP e levam a um aumento do DC, estando seu uso associado à melhora clínica e funcional em pacientes com HP.^(34,35) Existem dois inibidores da fosfodiesterase 5 aprovados para uso em pacientes com HP: o sildenafil, aprovado em 2005, e o tadalafil, aprovado em 2009. Em um estudo, comparou-se o uso de sildenafil em doses crescentes (20, 40 e 80 mg), administradas três vezes ao dia, com o uso de placebo. Esse estudo mostrou um aumento significativo, mas não dose dependente, na DTC6, assim como uma redução significativa e dose dependente na RVP.⁽³⁶⁾ O benefício do tadalafil foi demonstrado em outro estudo, no qual também foram comparadas doses crescentes do medicamento com placebo. Somente a dose de 40 mg relacionou-se com um aumento significativo na DTC6, uma melhora nos marcadores de qualidade de vida e um discreto aumento no tempo para a piora clínica.⁽³⁷⁾ Os inibidores da fosfodiesterase são relativamente seguros e bem tolerados. O tadalafil tem a vantagem de ser administrado somente uma vez ao dia. Os efeitos colaterais mais importantes são cefaleia, congestão nasal, dispepsia, *flushing*, dor muscular e epistaxe. Os inibidores da fosfodiesterase têm metabolização hepática, e o uso de inibidores de protease, como ritonavir e saquinavir, podem aumentar sua biodisponibilidade, sendo necessária atenção na prescrição dessa classe de medicamentos para pacientes infectados com HIV. Alterações visuais, como visão turva, mudança nas cores e fotossensibilidade, foram descritas principalmente em pacientes com neuropatia diabética ou neuropatia óptica isquêmica anterior. O exame de fundo de olho é recomendado antes do início do tratamento com esse tipo de medicação.⁽²⁷⁾

Inibidores do receptor de endotelina

A endotelina 1 é encontrada em maiores quantidades no tecido pulmonar e no plasma

de pacientes com HAP e esclerodermia. Ela age através da ligação em receptores de endotelina, ETA e ETB, promovendo vasoconstrição e proliferação de células musculares lisas. O bosentan é um inibidor inespecífico dos receptores de endotelina, ou seja, bloqueia os tipos A e B, e se mostrou benéfico em pacientes com HAPI e HAP associada à doença do colágeno, levando ao aumento na capacidade de exercício e aumento do tempo para a piora clínica.⁽³⁸⁾ Outros estudos reforçaram o efeito benéfico do bosentan, mostrando também melhora hemodinâmica e funcional.^(27,39) O uso de bosentan em pacientes em classe funcional II também se mostrou benéfico em um estudo.⁽⁴⁰⁾ O uso de bosentan nesses pacientes menos sintomáticos mostrou melhora hemodinâmica e prevenção da piora clínica.⁽⁴⁰⁾ A medicação é, em geral, bem tolerada, tendo o aumento de enzimas hepáticas como o principal efeito colateral, tornando necessária a monitorização da função hepática ao longo do tratamento. O tratamento deve ser iniciado com 62,5 mg, duas vezes ao dia, e aumentado para 125 mg, duas vezes ao dia, se bem tolerado. A monitorização com hemograma também está indicada pelo relato de anemia associada ao seu uso.⁽²⁷⁾ Estudos retrospectivos mostraram ainda uma redução na mortalidade associada ao uso de inibidores do receptor de endotelina.

Outro inibidor do receptor de endotelina, o sitaxsentan, é um inibidor seletivo do receptor ETA, que também foi associado à melhora na qualidade de vida e na capacidade funcional em pacientes com HP.⁽⁴¹⁾ Um estudo aberto que comparou um grupo que recebia sitaxsentan e outro que recebia bosentan mostrou uma tendência à redução da piora clínica e melhor tolerância, com menor elevação de enzimas hepáticas, no grupo que recebeu o inibidor seletivo. Uma análise de subgrupo sugere que pacientes com HAP associada à doença do tecido conjuntivo tenham benefícios ainda mais significativos recebendo sitaxsentan do que bosentan.⁽⁴²⁾ O uso de sitaxsentan altera significativamente os níveis séricos de dicumarínicos, exigindo monitorização ainda mais atenta ao coagulograma durante o tratamento. Essa característica, somada a relatos de casos com complicações relacionadas ao uso de sitaxsentan, faz com que essa medicação não

esteja universalmente aprovada pelas agências que regulam o uso de medicamentos.

Um terceiro inibidor do receptor de endotelina, ambrisentan, também seletivo para o receptor ETA, mostrou um aumento significativo na DTC6 e no tempo para a piora clínica, assim como melhora nos escores de dispneia e de qualidade de vida. O interessante foi que nenhum paciente no grupo tratado apresentou elevação das enzimas hepáticas, e essa medicação tem ainda a vantagem de ser administrada apenas uma vez ao dia. Outra característica em relação ao uso de ambrisentan reside na baixa interação com outras drogas, especificamente com os dicumarínicos, o que permite seu uso concomitante de forma mais segura.⁽⁴³⁾

Deve-se, ressaltar, no entanto, que não há estudos controlados que permitam avaliar a superioridade efetiva entre os diferentes antagonistas dos receptores de endotelina.

Terapia combinada

Apesar do arsenal terapêutico para o tratamento de HP ter aumentado muito nos últimos anos, uma parcela significativa dos pacientes não apresenta melhora ou evolui com piora clínica durante a monoterapia. Combinar terapias, tendo como alvo diferentes vias fisiopatológicas da doença, fazia sentido teoricamente, mas ainda não havia sido provado se a resposta clínica seria efetivamente observada ou se o tratamento combinado seria tolerado. Relatos de casos e estudos não controlados mostraram melhora clínica e tolerância com uso da terapia combinada, e, consequentemente, estudos randomizados e placebo-controlados foram realizados. A associação de sildenafil para pacientes recebendo epoprostenol mostrou um aumento na melhora funcional e hemodinâmica e na qualidade de vida, assim como um aumento no tempo até a piora clínica.⁽⁴⁴⁾ A combinação de bosentan com epoprostenol mostrou uma tendência à melhora hemodinâmica mais significativa no grupo tratado com terapia combinada e ainda boa tolerância ao uso das duas medicações concomitantemente. A falta de significância estatística parece ser devido ao número pequeno de pacientes estudados. O único sintoma mais frequente no grupo com terapia combinada foi o edema de membros inferiores, não atribuído à insuficiência ventricular direita, pois a terapia combinada promoveu uma

redução da PAD. Interessante foi a observação de redução dos efeitos colaterais secundários ao epoprostenol no grupo que recebeu também bosentan, possivelmente por inibição da ativação do sistema simpático, que é característica do uso de epoprostenol, pelo bosentan.⁽⁴⁵⁾ A associação de iloprost para pacientes recebendo bosentan se mostrou bem tolerada e apresentou tendência ao aumento na DTC6, com melhora significativa funcional e no tempo para a piora clínica.⁽⁴⁶⁾

O uso de terapia combinada se mostrou, então, seguro e eficaz. Em casos de resposta clínica não adequada ou de deterioração em vigência de monoterapia, a associação de outra classe de medicamentos deve ser indicada. A terapia combinada pode ser iniciada no começo do tratamento em casos em que a apresentação inicial é muito grave, mas essa abordagem ainda precisa de estudos que comprovem seu real benefício.

Grupo 2

O tratamento dos pacientes com HP causada por doença do coração esquerdo deve ser focado na compensação da cardiopatia de base, não estando o uso de tratamento específico para HP indicado para esses pacientes. Estudos com bosentan e epoprostenol nesse grupo de pacientes foram terminados precocemente por mostrar um maior número de eventos nos grupos tratados em comparação com o grupo placebo, e apenas um estudo pequeno mostrou benefícios na capacidade funcional com o uso de sildenafil. Esses resultados necessitam, portanto, ser corroborados por outros estudos que

permitam determinar a real eficácia e segurança das medicações disponíveis atualmente para esse grupo específico de pacientes. Pacientes com elevação desproporcional da PMAP, ou seja, com GTP ≥ 12 mmHg, devem ser incluídos em estudos com essa finalidade.

Grupo 3

Pacientes com doença parenquimatosa ou hipoxemia devem ser primariamente tratados com oxigenoterapia e otimização do tratamento de base. O uso de medicação específica para HP também não teve ainda sua eficácia comprovada nesse grupo de pacientes, estando contraindicada até o momento. Quando a PMAP está desproporcionalmente elevada, ou seja, quando o acometimento parenquimatoso ou funcional não justifica o grau de dispneia e a PMAP é maior que 40-45 mmHg em repouso, o paciente deve ser encaminhado para um centro de referência, e a sua inclusão em estudos é encorajada, mas um tratamento específico para HP não deve ser prescrito. Cabe ressaltar que não é infrequente o achado de disfunção diastólica do VE nesse grupo de pacientes, podendo corresponder a mais um fator relacionado à gênese de HP.

Grupo 4

Todos os pacientes com HP devem ter TEPCH excluído. Uma cintilografia pulmonar de inalação/perfusão deve ser realizada sempre, como visto no algoritmo de diagnóstico, e, se o resultado for normal, pode-se excluir TEPCH. A angiotomografia de tórax é útil na

Quadro 3 – Parâmetros para a avaliação da gravidade clínica e prognóstico em hipertensão arterial pulmonar.^a

Melhor prognóstico	Determinantes	Pior prognóstico
Não	Evidência clínica de falência de VD	Sim
I ou II	Classe funcional	IV
Não	Síncope	Sim
Lenta	Velocidade de progressão dos sintomas	Rápida
> 500 m	DTC6	< 300 m
Normal ou estável	BNP	Elevado ou aumentando
Sem derrame pericárdico	Ecocardiograma	Com derrame pericárdico
TAPSE ≥ 15 mm		TAPSE < 15 mm
PAD < 8 mmHg	Função hemodinâmica	PAD > 15 mmHg
IC $\geq 2,5$ L/min/m ²		IC $\leq 2,0$ L/min/m ²

VD: ventrículo direito; DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; BNP: *brain natriuretic peptide*; TAPSE: *tricuspid annular plane systolic excursion*; PAD: pressão de átrio direito; e IC: índice cardíaco. ^aAdaptado de Galie et al.⁽²⁷⁾

avaliação da circulação pulmonar; entretanto, não deve ser utilizada como ferramenta isolada para determinar a operabilidade de pacientes com TEPCH. Pacientes com diagnóstico de TEPCH devem receber anticoagulantes e ser encaminhados para um centro de referência para que seja avaliada a possibilidade de cirurgia. Se a desobstrução cirúrgica for possível, esses pacientes devem ser encaminhados para tromboendarterectomia. Quando a intervenção cirúrgica não está indicada, não pode ser realizada ou o paciente apresenta HP após tromboendarterectomia, o uso de tratamento específico parece benéfico.

Um estudo recente, randomizado e controlado evidenciou o benefício hemodinâmico do uso de bosentan em pacientes com TEPCH sem possibilidade cirúrgica, embora o efeito na capacidade funcional não tenha sido significativo.

⁽⁴⁷⁾ O uso de sildenafil em pacientes com TEPCH sem indicação cirúrgica já foi descrito em uma série de casos e, em 2007, um estudo com 104 pacientes mostrou também boa tolerância e redução na RVP, com melhora funcional e na DTC6 com o uso de sildenafil, apesar de o estudo ter sido do tipo aberto e não controlado. ^(48,49) Um estudo pequeno, porém, placebo-controlado, mostrou melhora na qualidade de vida, assim como melhora hemodinâmica e funcional, em pacientes com HP residual após tromboendarterectomia ou com TEPCH distal. ⁽⁵⁰⁾ O uso de medicação específica para pacientes com TEPCH não operáveis ou com HP residual após intervenção cirúrgica deve ser decidido depois de uma adequada avaliação do caso em um centro de referência para a exclusão do benefício da abordagem cirúrgica e com acompanhamento clínico próximo desses pacientes.

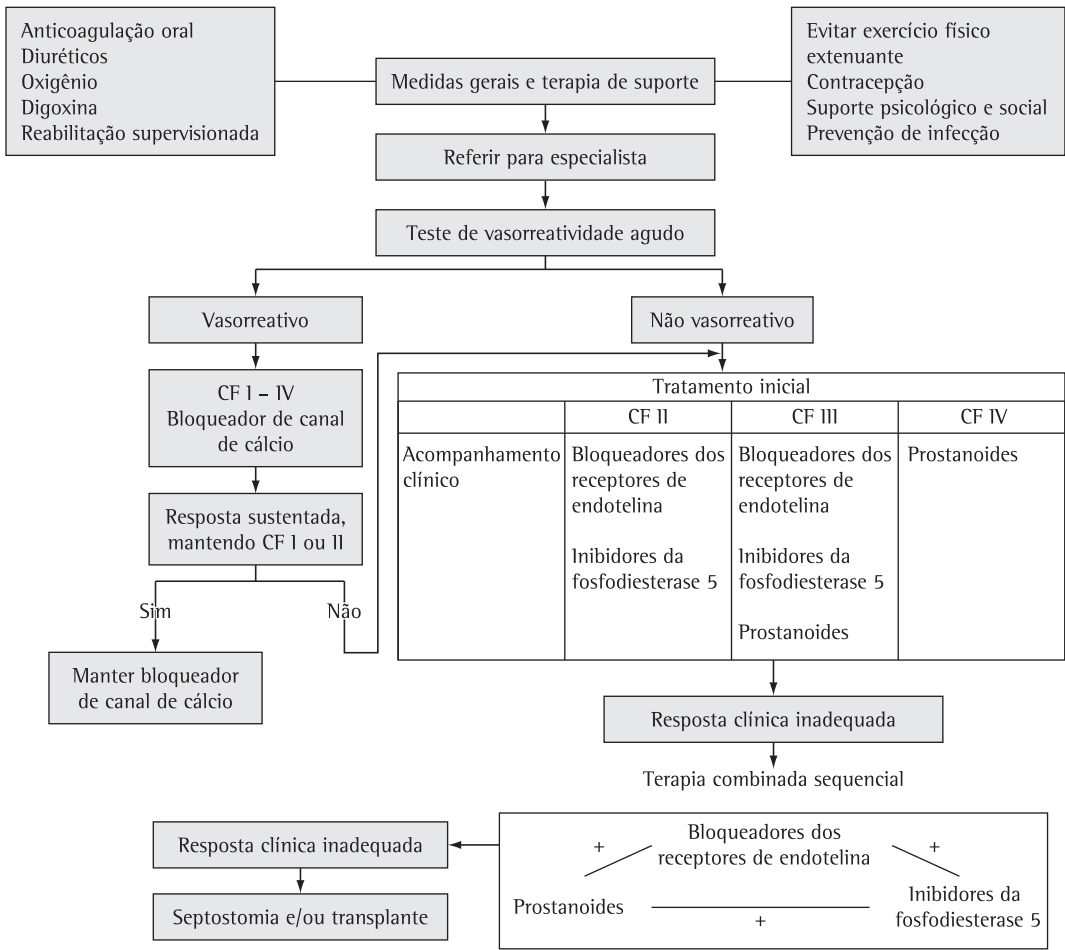


Figura 5 – Algoritmo de tratamento. CF: classe funcional. Adaptado de Barst et al.⁽⁵⁵⁾

Início do tratamento e seguimento

Depois de decidido se o paciente tem indicação para o tratamento específico, é importante estabelecer a gravidade clínica da apresentação inicial da doença. Alguns marcadores prognósticos têm seu papel estabelecido na literatura como importantes sinalizadores de gravidade em pacientes com HP. Classe funcional III e IV, elevação do *brain natriuretic peptide* (BNP) ou do *N-terminal-pro-BNP*, DTC6 < 330 m, consumo máximo de oxigênio no teste cardiopulmonar < 12 mL/min/kg e variáveis hemodinâmicas (PAD > 8 mmHg, índice cardíaco $\leq 2,0$ L/min/m²) estão associados a um pior prognóstico.^(27,51-53) Pacientes com marcadores de gravidade devem ser cogitados para o início de terapia intravenosa nos países em que essa medicação está disponível. Nos locais sem disponibilidade de medicação intravenosa, o início de tratamento com terapia combinada pode ser cogitado já desde o início do tratamento. Ressalta-se, entretanto, que não existem estudos clínicos que validem tal abordagem, embora a mesma seja considerada nos últimos algoritmos internacionais publicados (Quadro 3).

Após o início do tratamento, os pacientes devem ser reavaliados, em geral, a cada 3-4 meses, através da análise dos sintomas, exame físico, DTC6 e nível de BNP para se avaliar a resposta ao tratamento e se decidir a conduta a ser tomada. Em locais onde a realização do TC6 em corredor não seja possível, a avaliação funcional pode ser realizada por um TC6 em esteira, protocolo já validado para pacientes com HP.⁽⁵⁴⁾ Se o paciente evolui com melhora ou estabilização clínica e dos marcadores mencionados, o tratamento deve ser mantido; caso contrário, uma causa para explicar a deterioração clínica deve ser buscada. Infecção, transgressão de dieta (ingestão excessiva de sal ou de líquido) ou uso inadequado dos medicamentos são causas comuns de descompensação. Caso uma causa evidente não seja encontrada, uma nova avaliação hemodinâmica pode ser realizada, e, se uma piora hemodinâmica é confirmada, o tratamento específico deve ser otimizado, aumentando-se a dose ou acrescentando-se outra classe de droga. Pacientes com piora progressiva apesar de tratamento clínico otimizado devem ser encaminhados para uma avaliação para transplante pulmonar (Figura 5).⁽⁵⁵⁾

Perspectivas futuras

Houve avanços significativos nos últimos anos, assim como sedimentação de conceitos que já existiam, mas cujos níveis de evidência não permitiam maiores extrapolações, o que tornou possível a construção de novos algoritmos diagnósticos e terapêuticos. A perspectiva de se desenvolver alternativas terapêuticas eficazes para os vários grupos de HP está cada vez mais presente, assim como novas vias fisiopatológicas com potencial terapêutico têm sido descobertas, evocando o possível desenvolvimento de novas classes de drogas que podem se somar ao arsenal terapêutico ora existente. A base desse desenvolvimento e desse potencial sempre foi fundamentada em pesquisas de qualidade crescente, gerando evidências cada vez mais robustas. Espera-se, para os próximos anos, que essa característica esteja ainda mais presente no campo da HP.⁽⁵⁶⁾

Referências

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Classificação e avaliação diagnóstica da hipertensão pulmonar. J Bras Pneumol. 2005;31(2 Suppl):S1-S8.
2. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009;54(1 Suppl):S55-66.
3. Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, Greenfield JC Jr. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. Chest. 2002;122(2):524-7.
4. Karazincir S, Balci A, Seyfeli E, Akoğlu S, Babayiğit C, Akgül F, et al. CT assessment of main pulmonary artery diameter. Diagn Interv Radiol. 2008;14(2):72-4.
5. Edwards PD, Bull RK, Coulden R. CT measurement of main pulmonary artery diameter. Br J Radiol. 1998;71(850):1018-20.
6. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179(7):615-21.
7. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(9):1034-41.
8. Steendijk P. Right ventricular function and failure: methods, models, and mechanisms. Crit Care Med. 2004;32(4):1087-9.
9. Woods J, Monteiro P, Rhodes A. Right ventricular dysfunction. Curr Opin Crit Care. 2007;13(5):532-40.
10. Kosiborod M, Wackers FJ. Assessment of right ventricular morphology and function. Semin Respir Crit Care Med. 2003;24(3):245-62.

11. Marcus JT, Vonk Noordegraaf A, Roeleveld RJ, Postmus PE, Heethaar RM, Van Rossum AC, et al. Impaired left ventricular filling due to right ventricular pressure overload in primary pulmonary hypertension: noninvasive monitoring using MRI. *Chest*. 2001;119(6):1761-5.
12. Dellegrottaglie S, Sanz J, Poon M, Viles-Gonzalez JF, Sulica R, Goyenechea M, et al. Pulmonary hypertension: accuracy of detection with left ventricular septal-to-free wall curvature ratio measured at cardiac MR. *Radiology*. 2007;243(1):63-9.
13. Gan CT, Lankhaar JW, Westerhof N, Marcus JT, Becker A, Twisk JW, et al. Noninvasively assessed pulmonary artery stiffness predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2007;132(6):1906-12.
14. Jardim C, Rochitte CE, Humbert M, Rubinfeld G, Jasinowodolinski D, Carvalho CR, et al. Pulmonary artery distensibility in pulmonary arterial hypertension: an MRI pilot study. *Eur Respir J*. 2007;29(3):476-81.
15. Sanz J, Kuschnir P, Rius T, Salguero R, Sulica R, Einstein A, et al. Pulmonary arterial hypertension: noninvasive detection with phase-contrast MR imaging. *Radiology*. 2007;243(1):70-9.
16. Chin KM, Kingman M, de Lemos JA, Warner JJ, Reimold S, Peshock R, et al. Changes in right ventricular structure and function assessed using cardiac magnetic resonance imaging in bosentan-treated patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2008;101(11):1669-72.
17. Roeleveld RJ, Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, Bronzwaer JG, Marques KM, Postmus PE, et al. Effects of epoprostenol on right ventricular hypertrophy and dilatation in pulmonary hypertension. *Chest*. 2004;125(2):572-9.
18. Reesink HJ, Marcus JT, Tulevski II, Jamieson S, Kloek JJ, Vonk Noordegraaf A, et al. Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: utility of magnetic resonance imaging to demonstrate restoration of the right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(1):58-64.
19. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34(4):888-94.
20. Kovacs G, Maier R, Aberer E, Brodmann M, Scheidl S, Tröster N, et al. Borderline pulmonary arterial pressure is associated with decreased exercise capacity in scleroderma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(9):881-6.
21. 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(2):265-70.
22. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Iosif V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111(23):3105-11.
23. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S43-54.
24. Souza R, Humbert M, Sztrymf B, Jaïs X, Yaïci A, Le Pavée J, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: report of 109 cases. *Eur Respir J*. 2008;31(2):343-8.
25. Lapa MS, Ferreira EV, Jardim C, Martins Bdo C, Arakaki JS, Souza R. Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients in two reference centers in the city of Sao Paulo [Article in Portuguese]. *Rev Assoc Med Bras*. 2006;52(3):139-43.
26. Lapa M, Dias B, Jardim C, Fernandes CJ, Dourado PM, Figueiredo M, et al. Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation*. 2009;119(11):1518-23.
27. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT); Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1219-63.
28. Johnson SR, Mehta S, Granton JT. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review. *Eur Respir J*. 2006;28(5):999-1004.
29. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostanol) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(5):296-302.
30. Simonneau G, Barst RJ, Galie 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(6):800-4.
31. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347(5):322-9.
32. Kunieda T, Nakanishi N, Matsubara H, Ohe T, Okano Y, Kondo H, et al. Effects of long-acting beraprost sodium (TRK-100STP) in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J*. 2009;50(4):513-29.
33. Archer SL, Michelakis ED. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2009;361(19):1864-71.
34. Fernandes CJ, Jardim C, Carvalho LA, Farias AQ, Filho MT, Souza R. Clinical response to sildenafil in pulmonary hypertension associated with Gaucher disease. *J Inher Metab Dis*. 2005;28(4):603-5.
35. de Carvalho AC, Hovnanian AL, Fernandes CJ, Lapa M, Jardim C, Souza R. Tadalafil as treatment for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(5):e195-7.
36. Galie 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(20):2148-57. Erratum in: *N Engl J Med*. 2006;354(22):2400-1.
37. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119(22):2894-903.
38. 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(12):896-903. Erratum in: *N Engl J Med*. 2002;346(16):1258.
39. Souza R, Jardim C, Martins B, Cortopassi F, Yaksic M, Rabelo R, et al. Effect of bosentan treatment on

- surrogate markers in pulmonary arterial hypertension. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(6):907-11.
40. Galiè N, Rubin LJ, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9630):2093-100.
 41. Souza R, Martins BC, Jardim C, Cortopassi F, Fernandes CJ, Pulido T, et al. Effect of sitaxsentan treatment on quality of life in pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract.* 2007;61(1):153-6.
 42. Benza RL, Barst RJ, Galiè N, Frost A, Girgis RE, Highland KB, et al. Sitaxsentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a 1-year, prospective, open-label observation of outcome and survival. *Chest.* 2008;134(4):775-82.
 43. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008;117(23):3010-9.
 44. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 200;149(8):521-30.
 45. 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 Respir J.* 2004;24(3):353-9.
 46. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(11):1257-63.
 47. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNopEerable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(25):2127-34.
 48. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, El Fechtali E, Schmehl T, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2007;30(5):922-7.
 49. Dias BA, Jardim C, Hovnanian A, Fernandes CJ, Souza R. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic limitations. *J Bras Pneumol.* 2008;34(7):532-6.
 50. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, Goldsmith K, Soon E, Toshner MR, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2008;134(2):229-36.
 51. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2006;114(13):1417-31.
 52. Souza R, Bogossian HB, Humbert M, Jardim C, Rabelo R, Amato MB, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide as a haemodynamic marker in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2005;25(3):509-13.
 53. Souza R, Jardim C, Carvalho C, Rubinfeld G. The role of NT-proBNP as a prognostic marker in pulmonary hypertension. *Chest.* 2006;130(5):1627; author reply 1627-8.
 54. Camargo VM, Martins Bdo C, Jardim C, Fernandes CJ, Hovnanian A, Souza R. Validation of a treadmill six-minute walk test protocol for the evaluation of patients with pulmonary arterial hypertension. *J Bras Pneumol.* 2009;35(5):423-30.
 55. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1 Suppl):S78-84.
 56. Souza R, Jardim C. Trends in pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp Rev* 2009;18(111):7-12.

Sobre os autores

Susana Hoette

Médica Pneumologista. Grupo de Hipertensão Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HC-FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Carlos Jardim

Médico Assistente. Grupo de Hipertensão Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HC-FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Rogério de Souza

Professor Livre-Docente. Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HC-FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.