



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Hipertensão Pulmonar: Classificação, Diagnóstico e Tratamento

Inês Moreira da Rocha e Sousa

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Doutora Cristina Gamboa

Covilhã, Maio 2017

Agradecimentos

A presença de determinadas pessoas foi indispensável para a concretização desta dissertação.

Assim, gostava de, em primeiro lugar, agradecer à minha orientadora, *Doutora Cristina Gamboa*, por toda a disponibilidade, profissionalismo, orientação, bem como pelos conselhos, sugestões e apoio.

Em segundo lugar, gostava de agradecer à minha família e amigos, em particular aos meus pais, à minha irmã e ao Nuno, por todo o apoio, carinho, compreensão, dedicação e pela segurança e certeza que me deram de que não estou sozinha neste percurso académico.

Resumo

A Hipertensão pulmonar abrange um espectro de doenças que envolve a vasculatura pulmonar. Define-se como o aumento da pressão arterial média superior ou igual a 25mmHg, em repouso.

Segundo a World Health Organization (WHO), a Hipertensão Pulmonar está classificada em 5 grupos, que serão abordados ao longo deste trabalho. Para além da classificação, será abordado o diagnóstico da Hipertensão Pulmonar, focando-se na cateterização cardíaca direita, e as terapêuticas atualmente existentes para o tratamento desta doença.

Palavras- chave

Hipertensão Pulmonar; Definição; Classificação; Diagnóstico; Tratamento;

Abstract

Pulmonary Hypertension englobes a vast group of diseases that involves pulmonary vascularization and is defined by a raise of mean pulmonary arterial pressure higher or equal a 25mmHg at rest.

According to World Health Organization (WHO), Pulmonary Hypertension is divided in 5 groups, that will be explored in this paper. Furthermore, I will approach the diagnostic of Pulmonary Hypertension, particularly the right heart catheterization and the management of these diseases.

Keywords

Pulmonary Hypertension; Definition; Classification; Diagnosis; Management;

Índice

Agradecimentos	ii
Resumo	iii
Palavras- chave	iii
Abstract	iv
Keywords	iv
Lista de Tabelas	viii
Lista de Acrónimos	ix
Introdução e Contextualização	1
Metodologia	2
Desenvolvimento	3
Classificação da HP	3
1. Grupo 1 (PAH)	3
1.1. PAH idiopática (IPAH) e 1.2.PAH hereditária (HPAH)	3
1.3.PAH induzida por drogas e toxinas	4
1.4.PAH associada com outras doenças	4
2. Grupo 2 (HP associada doença cardíaca esquerda)	6
3. Grupo 3 (HP associada à doença pulmonar e/ou hipoxia)	7
4. Grupo 4- HP tromboembolica cronica (CTEPH)	8
5. Grupo 5- Etiologias multifatoriais ou pouco claras	8
5.1. Sarcoidose	9
5.2. Doença falciforme	9
5.3. Esclerose sistémica (SSc)	9
5.4. Linfangioleiomatose (LAM)	10
5.5. Histicitose pulmonar de células de Langerhans (HPCL)	10
Diagnóstico da Hipertensão Pulmonar	10
1. Manifestações Clínicas	11
2. Eletrocardiograma (ECG)	11
3. Raio-X do Tórax	11
4. Ecocardiograma	12
5. Tomografia Computorizada (TC)	12
6. Testes de função respiratória	12
7. Estudo do sono	13
8. Prova de esforço	13
9. Teste ventilação-perfusão (V/Q)	13
10. Exames laboratoriais	13

11.	Cateterização cardíaca direita (CCD)	14
12.	Avaliação hemodinâmica dos parâmetros cardiopulmonares	14
12.1.	Valor estimado da pressão arterial pulmonar (por ecografia)	14
12.2.	Medição da pressão e do DC	15
12.3.	Medição do DC	16
12.4.	PVR	17
12.5.	Medição direta da pressão cardíaca esquerda	17
13.	Manobras laboratoriais provocativas na CCD	17
13.1.	Teste de vasoreatividade	17
13.2.	Teste de exercício e administração de fluidos	18
	Tratamento da hipertensão pulmonar	19
1.	Terapêutica primária	19
2.	Terapêutica avançada	20
2.1.	BCC	21
2.2.	Agonistas das vias da prostaciclina	21
2.3.	Antagonistas dos recetores de endotelina (ERA)	22
2.4.	Inibidores da FDE5	23
2.5.	Estimulador da guanilate ciclase em solução oral	24
3.	Terapêutica combinada	25
3.1.	Tadalafil com Ambrisentan	25
3.2.	Sildenafil com Bosentan	25
3.3.	Bosentan com Epoprosterol ou Treprostinil (subcutâneo)	25
3.4.	Treprostinil com Bosentan ou Sildenafil	25
3.5.	Treprostinil oral com antagonistas do recetor da endotelina e/ou inibidores da 5-fosfodiesterase	25
3.6.	Sildenafil com Epoprostenol	26
3.7.	Sildenafil com Ilioprost	26
3.8.	Bosentan com Ilioprost	26
3.9.	Riociguat com Sildenafil	26
4.	Populações especiais	26
4.1.	Gravidez	26
4.2.	Viajantes aéreos ou de altitude	27
4.3.	Doentes que necessitam de cirurgia	27
5.	Tratamento cirúrgico	27
5.1.	Septostomia auricular	27
5.2.	Colocação de shunt de Potts através de um cateter	28
6.	Transplante	28

Conclusão	29
Bibliografia	30
Anexos	34

Lista de Tabelas

Tabela 1- Tabela da classificação funcional da WHO	34
Tabela 2- Classificação clinica da hipertensão pulmonar (NICE, 2013)	35

Lista de Acrónimos

HP	Hipertensão pulmonar
mPAP	Pressão arterial pulmonar média
PAP	Pressão arterial pulmonar
CCD	Cateterização cardíaca direita
PAH	Hipertensão pulmonar arterial
IPAH	Hipertensão pulmonar arterial idiopática
HPAH	Hipertensão pulmonar arterial hereditária
CIV	Defeitos do septo interventricular
CIA	Defeitos do septo interauricular
PVR	Resistência vascular pulmonar
DC	Débito cardíaco
PCCP	Pressão em cunha capilar pulmonar
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crónica
DIP	Doenças do interstício pulmonar
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
CTE	Doença tromboembolica cronica
CTEPH	Hipertensão Pulmonar tromboembolica cronica
SSc	Esclerose sistémica
LAM	Linfangioleiomatose

HPCL	Histocitose pulmonar de células de Langerhans
ECG	Eletrocardiograma
PASP	Pressão arterial sistólica pulmonar
TC	Tomografia Computorizada
T6MA	Teste dos 6 minutos a andar
BNP	Péptido natriurético cerebral
TRV	Velocidade máxima do jato de regurgitação da tricúspide
PAV	Pressão na aurícula direita
PADP	Pressão arterial pulmonar diastólica
TPG	Pressão de gradiente trans-pulmonar
PAWP	Pressão ventricular esquerda no final da diástole
PVRI	Resistência vascular pulmonar indexada à massa corporal do indivíduo
BCC	Bloqueadores dos canais de cálcio
SatO ₂	Saturação de oxigénio no sangue
ERA	Antagonistas dos recetores de endotelina
ET-1	Endotelina-1
FDE5	5-fosfodiesterase
WHO	World Health Organization

Introdução e Contextualização

A hipertensão pulmonar (HP) abrange um espectro de doenças que envolve a vasculatura pulmonar. Define-se como o aumento da pressão arterial pulmonar média (mPAP) superior ou igual a 25mmHg, em descanso. Pode dever-se a uma elevação da pressão no sistema arterial pulmonar ou a elevação da pressão venosa e capilar. Frequentemente, esta elevação da pressão resulta em insuficiência cardíaca direita. Surge em ambos os sexos, independentemente da raça ou da idade. Embora, a pressão arterial pulmonar (PAP) possa ser medida no ecocardiograma, o exame “gold standard” é a cateterização cardíaca direita (CCD).

Segundo a WHO (organização que trabalha juntamente com os governos e outros parceiros, no sentido de assegurar o melhor nível de saúde possível para todos os indivíduos) existem vários tipos de HP, atualmente divididos em 5 grupos.

O grupo 1 abrange a hipertensão pulmonar arterial (PAH) que tem uma patofisiologia, evolução e resposta ao tratamento claramente distinta dos outros grupos. Quando não tratada, tem uma taxa de mortalidade elevada. Sabe-se que a existe um atraso no diagnóstico de até 2 anos.

Para além da PAH, existe a HP associada às doenças cardíacas esquerdas, às doenças pulmonares, ao tromboembolismo crónico ou a outras doenças como distúrbios hematológicos, distúrbios sistémicos, distúrbios metabólicos. Estas etiologias integram os grupos 2 a 5 em que predomina a elevação da pressão no sistema venoso e capilar pulmonar.

No século XX ocorreram grandes avanços tecnológicos nos métodos invasivos de avaliação hemodinâmica, o que despertou a curiosidade dos cientistas para a HP. Esta curiosidade resultou no desenvolvimento da nomenclatura e classificação da doença e na publicação dos trabalhos na mesma linguagem.

A introdução do aminorex fumarate (anorexígeno) leva ao primeiro surto de HP (na altura denominado por hipertensão pulmonar primária) e, conseqüentemente, ao afastamento do composto do mercado. Este surto permitiu o desenvolvimento de vários pontos-chave relacionados com a HP (predisposição genética, período de latência, progressão das lesões mesmo após o cessamento da toma do fármaco). Perante isto, a WHO organiza o primeiro encontro sobre HP, em 1973, que resulta no aparecimento do primeiro registro mundial de doentes, com o objetivo de recolher dados estatísticos, epidemiológicos e informação dos doentes bem como de estudar sobre a patofisiologia da doença.

Em 1990 surge o segundo surto de HP devido ao uso de fenfluramine e dexfenfuramine (supressores do apetite) que tal como o aminorex também foram retirados do mercado. Mais uma vez, após estes eventos, a WHO concretiza o segundo encontro (1998) que tem como principal resultado a elaboração da classificação clínica com as diferentes etiologias (Classificação de Evian).

No terceiro encontro (2003) reviu-se a Classificação de Evian e determinou-se as áreas que necessitavam de alterações. No quarto encontro (2008) manteve-se a Classificação de Evian revista e acrescentaram-se as novas informações, principalmente na organização do grupo 1.

Por fim, em 2013 decorreu o quinto encontro onde se manteve a estrutura da Classificação de Evian revista e apenas se altera alguns pontos, sobretudo no grupo 1 (acrescentou-se outros genes e substâncias que induzem PAH).

A classificação da HP de 2013 oferece uma abordagem simples e clínica desta doença.

A prevalência da HP na população em geral é desconhecida. Tradicionalmente relacionava-se sobretudo com mulheres em idade fértil, atualmente parece afetar todos os grupos etários, todas as raças bem como os dois géneros.

O grupo 1 (PAH) surge tipicamente em jovens adultos, sendo as mulheres as mais sintomáticas. A incidência deste grupo é rara e estima-se que ronde os 5 a 15 casos por um milhão de adultos. Na população idosa, a PAH está frequentemente associada a doenças do tecido conetivo.

O grupo 2 (HP associada a doença cardíaca esquerda) ocorre em cerca de 28 % dos doentes. O grupo 3 (HP associada a doença pulmonar e/ou hipóxia) em cerca de 14%. O grupo 4 (HP associada ao tromboembolismo crónico) desenvolve-se em 1 a 4% dos doentes com tromboembolismo. Este grupo tem potencial para cura com recurso à tromboendarterectomia pulmonar. No grupo 5 (HP relacionada com etiologias multifatoriais ou pouco claras) a prevalência relaciona-se com a patologia de base.

Metodologia

Para o desenvolvimento desta dissertação, utilizei material presente no endereço eletrónico UpToDate bem como artigos da Pubmed. Também consultei vários livros como o *Harrison's Principles of internal medicine, 19th edition.*, o *Pulmonary Hypertension Basic science to Clinical medicine*, o *Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook* e o *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*.

Desenvolvimento

Inicialmente, esta dissertação iria conter todos os aspetos relacionados com a Hipertensão Pulmonar, desde a sua definição, classificação, incidência e prevalência, patofisiologia, diagnóstico, diagnóstico diferencial e terapêuticas. Após uma leitura sobre o tema, optei por escolher as três áreas que me pareceram mais importantes (classificação, diagnóstico com maior atenção para a CCD e terapêutica). A impossibilidade de abranger todos os assuntos implicados nesta doença foi a principal limitação deste trabalho.

Na pesquisa foram utilizadas as seguintes keywords: A overview of pulmonary hypertension; diagnostic of pulmonary hypertension; pathogenesis of pulmonary hypertension; treatment of pulmonary hypertension; Riociguat; Treprostinil; Epoprostenol; Bosentan; Macitentan; Ambrisentan; Inhibitors of FDE5; Cardiopulmonary hemodynamic evaluation of pulmonary hypertension.

Classificação da HP

A WHO classifica a hipertensão pulmonar em cinco grupos.

O grupo 1 (PAH) que por sua vez se divide em 4 subgrupos (HAP Idiopática; HAP hereditária; PAH induzida por drogas ou toxinas ou PAH associada com outras etiologias). O grupo 2 relaciona-se com doenças cardíacas esquerdas enquanto o grupo 3 envolve doenças que causam oxigenação arterial inadequada (doenças pulmonares e/ou hipoxia). O grupo 4 associa-se a HP tromboembólica crónica. Por fim, o grupo 5 engloba etiologias multifatoriais ou pouco claras e subdivide-se em 4 subgrupos (Distúrbios hematológicos; Distúrbios sistémicos; Distúrbios metabólicos; Outras condições).

1. Grupo 1 (PAH)

A PAH é uma causa rara de HP e evolui de forma progressiva para à insuficiência cardíaca direita e morte. A PAH está dividida em 4 subgrupos: idiopática, hereditária, induzida por drogas e toxinas e PAH associada com outras etiologias (doenças do tecido conectivo, infeção por vírus HIV, hipertensão portal, doenças cardíacas congénitas e esquistossomose).

1.1. PAH idiopática (IPAH) e 1.2.PAH hereditária (HPAH)

Estes dois subgrupos são clinicamente indistinguíveis. Na hereditária identificam-se defeitos genéticos associados com a PAH. A percentagem de doentes com HPAH está entre 6 a 10%. Segundo Newman JH, Wheeler L, Lane KB, et al, a mutação genética mais comum é a BMPR2, correspondendo

a 80% dos doentes com HPAP (23). Esta mutação é transmitida de forma autossômica dominante com penetrância incompleta e expressividade variável. Outros defeitos genéticos incluem mutações nos genes que expressam o recetor cinase-1 activina-like, endogлина, caveolina-1, proteínas da via de sinalização do TGF- β , membro-3 da superfamília de canais de potássio entre outros. Nos doentes com a mutação BMPR2, a doença manifesta-se em idades mais jovens e com maior compromisso hemodinâmico mas nos que apresentam a mutação no gene que expressa o recetor cinase-1 activina-like a doença apresenta-se com pior prognóstico comparativamente aos outros doentes com IPAH ou HPAH.

1.3.PAH induzida por drogas e toxinas

Em relação às drogas e toxinas, estas podem dividir-se em fatores de risco definitivos ou fatores de risco possíveis para a PAH.

No primeiro grupo incluem-se os supressores do apetite (aminorex, fenfluramina, dexfenfluramina e dietilpropion), óleo de colza tóxico e benfluorex. Os supressores do apetite, principalmente a fenfluramina, parecem ser exposição-dependentes, embora existam casos fatais com usos de pequena duração. A fenfluramina foi retirada do mercado em 1990, mas o benfluorex, um composto semelhante, está associado a HP bem como a doença valvular.

No segundo grupo incluem-se as anfetaminas, L-triptophan, meta-anfetaminas, cocaína, fenilpropanolamina, Erva de S. João, desatinib e interferon.

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina estão associados ao aparecimento de HP persistente nos recém-nascidos, quando utilizados pelas grávidas, e a pior prognóstico naqueles com PAH estabelecida.

1.4.PAH associada com outras doenças:

1.4.1 Doenças do tecido conectivo

A PAH pode ser observada em todas as doenças do tecido conectivo, mas as mais documentadas são esclerose sistémica, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistémico.

Relativamente à esclerose sistémica, patologia também contemplada no grupo 5, os doentes tendem a ser mais velhos a quando do diagnóstico, a terem anormalidades hemodinâmicas e anormalidades cardíacas esquerdas (aumento da aurícula esquerda e aumento do diâmetro ventrículo esquerdo no final da diástole). A presença de PAH está associada com a presença de anticorpos nos doentes com esclerodermia limitada de longo curso e pior prognóstico. As

recomendações mais recentes dizem para avaliar, anualmente, a presença de PAH através de testes não-invasivos e biomarcadores.

A PAH também pode aparecer na artrite reumatoide, no lúpus eritematoso sistêmico e na polimiosite, embora com menos frequência e associada a melhor prognóstico.

1.4.2. Infecção por vírus HIV

Está presente em 0,5% dos doentes infetados, o que representa uma prevalência superior quando comparada com a população em geral. Apesar das terapêuticas antirretrovirais, a frequência de PAH não diminuiu. Desconhece-se a causa do desenvolvimento da doença e não existe relação entre o grau da infecção pelo vírus e o desenvolvimento da mesma. Contudo, existem fatores virais e do hospedeiro com um papel importante no desenvolvimento da doença, como o sexo feminino. Historicamente, estes doentes eram os que tinham pior prognóstico dentro dos subtipos de PAH, atualmente, estes doentes respondem bem à terapêutica para a PAH.

1.4.3. Hipertensão portal

A hipertensão porto-pulmonar ocorre em 2-10% dos doentes com hipertensão portal e o seu aparecimento é independente da doença hepática. A hipertensão pulmonar também pode ser observada em doentes com hipertensão portal de causa não hepática, embora a maioria seja devido a doença hepática crónica.

A PAH é uma complicação ocasional da hipertensão portal, de etiologia desconhecida que pode melhorar ou resolver com transplante hepático. Contrariamente ao esperado, o grau de cirrose ou de hipertensão portal não são fatores de risco para este subtipo de PAH, no entanto o sexo feminino e a hepatite autoimune são fatores de risco independentes para o aparecimento de doença. Estes doentes têm pior prognóstico que os doentes com IPAH ou HPAH. Devido às elevadas taxas de mortalidade peri-operatória nos doentes com hipertensão pulmonar, todos os doentes submetidos a transplante hepático devem ser avaliados para a presença de doença vascular pulmonar.

1.4.4. Doença cardíaca congénita

A HP neste grupo desenvolve-se através de shunts cardíacos esquerda-direita, especialmente os que são largos e hemodinamicamente não restritivos, por aumento de fluxo e de pressões.

As patologias cardíacas congénitas dividem-se:

- ✚ Shunts extra-cardíacos (persistência de canal arterial, janela aorto-pulmonar, fístulas arterio-venosas e outros);
- ✚ Shunts intra-cardíacos (defeitos do septo interventricular (CIV) e defeitos do septo interauricular (CIA)).

O Síndrome de Eisenmenger refere-se ao grau mais severo de PAH, “end-stage” nestas patologias. Inicialmente as resistências pulmonares são baixas e o fluxo pulmonar elevado. Posteriormente desenvolve-se PAH, por dano endotelial. Finalmente ocorre a inversão de fluxo, passando de ser esquerda-direita para direita-esquerda ou bidirecional.

A tendência para desenvolver PAH depende do sítio e severidade do defeito. As CIV causam PAH com mais frequência do que as CIA, seguidas dos doentes com persistência do canal arterial. Os doentes com CIV ou persistência do canal arterial tendem a desenvolver, de forma mais precoce, o Síndrome de Eisenmenger.

Comparados com os doentes que têm a IPAH, os que têm a síndrome de Eisenmenger, apesar do mesmo grau de HP, têm taxa de sobrevivência maior.

1.4.5. Esquistossomose

A PAH associada à esquistossomose desenvolve-se em doentes infetados com as espécies deste parasita, principalmente naqueles com envolvimento h pato-espl nico. Esta   a causa mais prevalente de PAH em todo o mundo e resulta da emboliza o das ovas, nomeadamente de *schistosomiasis mansoni*, para os pulmões. Estes doentes têm altera es hemodinâmicas (mPAP e resistência vascular pulmonar (PVR) mais baixa e eleva o do débito card cio (DC)) menos graves do que os com IPAH tratados, apesar do qual a taxa de sobrevivência   similar. Assim, o papel da terapêutica para a PAH nestes doentes   indefinida.

Existem ainda outras entidades, por vezes incluídas neste grupo 1 (PAH) como a doença veno-oclusiva, a microvasculopatia pulmonar e a hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. No entanto, segundo vários autores como por exemplo Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al, são categorias distintas uma vez que têm mais diferenças que semelhanças com a PAH.

2. Grupo 2 (HP associada doença card cia esquerda)

A HP devido a doença card cia esquerda caracteriza-se por eleva o da pressão auricular esquerda média > 14mmHg e pressão venosa pulmonar elevada (hipertensão venosa pulmonar).

Embora a prevalência seja desconhecida,   a causa mais comum de HP. Neste grupo incluem-se doenças das válvulas card cias (principalmente das válvulas mitral e aórtica), obstru es

no trato de saída do fluxo sanguíneo, cardiomiopatias congénitas e insuficiência cardíaca sistólica ou diastólica esquerda com preservação ou redução da fração de ejeção. As causas menos comuns relacionam-se com cardiomiopatias restritivas, pericardite constrictiva, mixoma auricular esquerdo, obstrução congénita ou adquirida do fluxo sanguíneo no trato de entrada ou de saída.

Os doentes obesos podem desenvolver uma forma de disfunção diastólica extrema que pode ser referida como “cardiomiopatia restritiva associada à obesidade”.

Neste grupo é de extrema importância a medição da pressão em cunha capilar pulmonar (PCCP) e/ou pressão final diastólica do ventrículo esquerdo quando avaliamos os doentes com HP hemodinamicamente.

3. Grupo 3 (HP associada à doença pulmonar e/ou hipoxia)

É a segunda causa mais comum de HP e o mecanismo predominante advém da oxigenação inadequada de sangue arterial devido a diversas patologias pulmonares. Entre as etiologias mais frequentes de HP neste grupo encontram-se:

- ✚ Exposição prolongada à altitude;
- ✚ Patologia respiratória restritiva (obesidade, patologia neuromuscular, fibrose pleural severa, antecedentes de resseção pulmonar);
- ✚ Obstrução crónica das vias aéreas superiores (patologias dos cornetos e síndrome de apneia de sono);
- ✚ Obstrução crónica das vias aéreas inferiores (bronquite crónica, asma brônquica, bronquiectasias, fibrose cística e enfisema);
- ✚ Patologia do parênquima pulmonar (fibrose intersticial, pneumoconioses, doença granulomatosa, patologia alveolar e doenças do tecido conjuntivo).

A elevação da mPAP não costuma ser muito elevada (25-35mmHg). Existe, no entanto, um subgrupo de doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica que desenvolvem HP severa.

A HP neste grupo é muitas vezes diagnosticada como asma ou DPOC, principalmente quando se inicia com dispneia.

As alterações que ocorrem na adaptação do organismo a altas altitudes podem permitir o desenvolvimento de HP associada a altas altitudes. A ocorrência de HP nesta situação é mais comum no sexo masculino e em doentes com apneia obstrutiva do sono. Em relação ao prognóstico, este é favorável com a remoção do estímulo (hipoxia associada à elevada altitude) e os valores da PAH normalizam após 2 anos ao nível do mar.

O aumento da obesidade levou ao aumento de incidência de duas condições médicas associadas à HP: síndrome hipoventilação-obesidade e apneia obstrutiva do sono. A HP melhora com o tratamento da doença subjacente e quando não tratada está associada a HP ligeira em que a capacidade de exercício está diminuída. A insuficiência do ventrículo direito (VD) ocorre, tipicamente, em doentes com outras co-morbilidades como doença cardíaca esquerda ou doença pulmonar hipóxica.

4. Grupo 4- HP tromboembólica crónica (CTEPH)

A doença tromboembólica crónica (CTE) caracteriza-se por oclusão tromboembólica da vasculatura pulmonar, proximal ou distal e distingue-se dos outros grupos de HP por ser potencialmente curável, através de tromboendarterectomia pulmonar. A incidência é desconhecida, embora pareça aumentar à medida que os eventos embólicos ocorrem. Existem alguns estudos que sugerem que até 42% dos doentes não tem história de tromboembolismo venoso, contudo, as evidências atuais suportam a presença de mecanismos tromboembólicos mesmo nos casos sem história prévia de tromboembolismo venoso. Após a ressecção proximal do trombo, os doentes desenvolvem uma doença similar à PAH em 10-15% dos casos.

Os principais fatores de risco não estão claros, mas os estudos observacionais permitiram a identificação de alguns, tais como história prévia de tromboembolismo venoso, esplenectomia prévia e a presença de shunt ou corpos estranhos internos (pacemaker). Algumas coagulopatias com anticorpo anticoagulante lúpico ou anti fosfolipídico, estão presentes em 10-20% dos doentes e a elevação do fator VIII aumenta o risco de CTEPH.

Existem outras causas de embolismo pulmonar não trombóticas como tumores, parasitas e corpos estranhos.

5. Grupo 5- Etiologias multifatoriais ou pouco claras

Neste grupo incluem-se as condições com mecanismos multifatoriais não esclarecidos que levam ao desenvolvimento de HP, como anemia hemolítica crónica (doença falciforme, beta-talassemia, esferocitose), distúrbios mieloproliferativos (Linfangiomiomatose, histiocitose pulmonar de células de Langerhans), doenças sistémicas (sarcoidose, esclerose sistémica), doenças metabólicas (doenças do armazenamento do glicogénio), doença renal crónica ou outras condições heterogéneas. A HP é, geralmente, uma manifestação incomum e de todas a doença falciforme é a melhor estudada. Neste trabalho serão aprofundadas apenas algumas das patologias supracitadas.

5.1. Sarcoidose

É uma doença granulomatosa de etiologia desconhecida que pode afetar o parênquima pulmonar ou a vasculatura. A prevalência da sarcoidose é desconhecida devido à variabilidade da sintomatologia, sexo, raça e localização geográfica.

Em relação à HP associada à sarcoidose (HP-Sarcoidose), a prevalência varia de 4.1 a 79% com aumento da mesma à medida que a gravidade da doença aumenta. As alterações vasculares, encontradas em 69-100% dos doentes, são a principal causa de HP-Sarcoidose. No entanto, o desenvolvimento de HP é secundário à destruição e distorção da vasculatura pulmonar. Desconhece-se a estratégia terapêutica ótima, uma vez que a maioria destes doentes não responde à terapêutica para a PAH.

5.2. Doença falciforme

A doença falciforme é uma hemoglobinopatia cuja mutação se encontra no gene da β -hemoglobina. Caracteriza-se por provocar episódios de vaso-oclusão e destruição prematura dos eritrócitos. Quando se apresenta por anormalidades cardiovasculares pode condicionar, raramente, o aparecimento de HP. A etiologia é multifatorial e envolve fenómenos de hemólise, hipoxemia, tromboembolismo, aumento crónico de CO e doença hepática crónica. A doença foi reclassificada devido à existência de vários mecanismos cardiopulmonares (doença valvular ou cardíaca esquerda, insuficiência cardíaca relacionada com hemólise) associados à doença falciforme que condicionam o desenvolvimento da HP. A doença cardíaca esquerda é a causa mais comum embora também possa desenvolver-se como uma doença que simula HP do grupo 1 e 4. A idade avançada e o mau controlo da doença parecem aumentar o risco de desenvolver HP.

Aproximadamente 30% dos adultos com doença falciforme apresentam anormalidades na regurgitação da válvula tricúspide, no entanto apenas 10% desses preenchem os critérios hemodinâmicos para HP. A regurgitação da válvula tricúspide facilita o cálculo da pressão sistólica da artéria pulmonar por ecocardiografia.

5.3. Esclerose sistémica (SSc)

É uma doença autoimune rara. Caracteriza-se por fibrose difusa, disimunidade e vasculopatia. (19) No entanto, a presença de doenças do interstício, doença cardíaca esquerda ou PAH pode contribuir para o aparecimento de SSc-HP, o que implica uma avaliação rigorosa.

Atualmente, a mortalidade associada à esclerose sistémica deve-se na maioria (60%) a doença pulmonar (32), nomeadamente a doenças do interstício (SSc-DIP).

5.4. Linfangioleiomatose (LAM)

É uma causa rara, mais comum em crianças do sexo feminino. Apresenta-se, normalmente, como uma síndrome hereditária denominada esclerose tuberosa complexa ou como LAM isolada ou esporádica. Estão descritas mutações genéticas nos genes 1 ou 2 da esclerose tuberosa (TSC1 ou TSC2) mas a biopsia pulmonar é necessária para o diagnóstico definitivo.

A HP está presente em 8% dos doentes com LAM, contudo este valor foi baseado em avaliações ecocardiográficas. (33) Existem poucos dados sobre a hemodinâmica pulmonar, que foi avaliada em apenas dois estudos. Em doentes com seis vasodilatadores aprovados para a HP, 20 de 29 tinham HP pré-capilar. No mesmo estudo, a PVR e a PAP melhorou, sugerindo que as terapias para a HP têm algum papel em alguns doentes com LAM. (3)

5.5. Histicitose pulmonar de células de Langerhans (HPCL)

É uma doença muito rara, caracterizada por infiltração anormal do parênquima pulmonar, tecido linfóide e vasculatura com células dendríticas (células de Langerhans). Ocorre, quase exclusivamente, em fumadores, adultos jovens (20-40 anos) e parece não existir diferenças entre os géneros. Devido à heterogeneidade da doença, a prevalência da mesma é desconhecida.

As doenças do interstício e a hipoxemia crónica são as causas mais comumente associadas à HP-HPCL, mas alterações minor da ventilação também podem estar presentes nestes doentes, sugerindo disfunção vascular pulmonar. No momento da referenciação para o transplante, é comum a presença de HP pré-capilar, sendo que 92% destes já apresentam critérios de HP. Contudo, devido à alta incidência de obstrução pulmonar venosa e ao risco de edema pulmonar com vasodilatação, as terapias da HP não foram estudadas nem aprovadas neste grupo.

Diagnóstico da Hipertensão Pulmonar

Para diagnosticar a HP, é necessário a apresentação de alguns sintomas e sinais, que irão ser abordados mais abaixo e a realização de outros exames complementares de diagnóstico, antes da CCD.

A avaliação inicial deve ser praticada num centro especializado de modo a permitir a confirmação da doença, avaliação da gravidade e identificação da causa. A PAP pode ser estimada através do ecocardiograma, contudo, a CCD é necessária para o diagnóstico definitivo de todas as formas de HP.

A mPAP, em repouso, normal é ≤ 20 mmHg. A HP é definida como mPAP ≥ 25 mmHg, em repouso. A maioria dos clínicos considera o intervalo de 20 a 24mmHg, como limite superior elevado e de significância clínica por esclarecer.

No caso da PAH são necessários mais exames clínicos e genéticos bem como a cateterização para excluir outras causas de HP, como por exemplo doença cardíaca esquerda, doenças pulmonares crônicas, defeitos genéticos hereditários.

1. Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas são inespecíficas e são atribuídas à idade ou a outras condições médicas, o que dificulta o diagnóstico da doença.

Inicialmente, os doentes podem apresentar-se com dispneia de esforço e fadiga e à medida que a doença progride surgem sintomas e sinais de HP grave com insuficiência do VD, que incluem angina, síncope, edema periférico, anorexia e/ou dor abdominal (devido a congestão hepática passiva). Menos frequentemente, pode aparecer tosse, hemoptise e rouquidão.

A auscultação revela aumento intensivo de P₂, que pode ser palpável, sopro holossistólico de regurgitação tricúspide e, por vezes, sopro sistólico de ejeção. Em casos mais graves ouve-se um sopro diastólico pulmonar de regurgitação. Estes sons aumentam com a inspiração.

Devido à insuficiência do VD pode surgir aumento da pressão venosa jugular, do S₃ direito e proeminência da onda V no pulso venoso jugular. Também pode aparecer hepatomegalia, pulsação hepática, ascite e efusão pleural.

Os sintomas e sinais de outras doenças co-existentes também podem estar presentes.

2. Eletrocardiograma (ECG)

Os sinais no ECG são algo inespecíficos para a deteção de doença cardíaca direita. As alterações encontradas em relação com a hipertrofia e dilatação do VD (desvio do eixo para a direita, rácio onda R/S superior a 1 em V1, bloqueio completo ou incompleto do ramo direito) apesar de frequentes, não se correlacionam com a gravidade ou prognóstico da doença.

3. Raio-X do Tórax

No raio-x do tórax, a HP relaciona-se com o alargamento da artéria pulmonar e do VD.

Achados específicos relacionados com HP incluem tronco da artéria pulmonar muito proeminente e “vascular pruning” (desbaste vascular, ou seja, atenuação dos vasos periféricos), cardiomegalia com evidências de alargamento aurículo-ventricular direitos.

O raio x do tórax aporta também informação sobre outras doenças cardio-pulmonares.

4. Ecocardiograma

Os achados no ecocardiograma podem ser sugestivos de HP ou não. Quando não sugestivos e existe forte suspeita clínica devemos avançar para CCD, por outro lado quando a clínica não é sugestiva deve-se direcionar a avaliação para outros diagnósticos. Quando o resultado é anormal, torna-se necessário perceber se o grau de doença cardíaca esquerda pode explicar a HP. Assim, quando os achados encontrados sugerem um grau de doença cardíaca esquerda suficiente, não são necessários mais testes para determinar a etiologia, mas se por outro lado, isso não acontecer são necessários mais testes para averiguar a etiologia da HP.

O ecocardiograma permite estimar a pressão arterial sistólica pulmonar (PASP), avaliar o tamanho, espessura e função do VD, avaliar o tamanho da aurícula direita e a função sistólica e diastólica cardíaca esquerda bem como a função das válvulas e deteção de efusões pericárdicas e shunts intracardíacos.

O ecocardiograma deteta HP com mais precisão do que a história clínica e o exame objetivo, no entanto, ele é mais importante na deteção de doença cardíaca esquerda e na avaliação da função do VD.

5. Tomografia Computorizada (TC)

Na TC é possível encontrar os mesmos achados presentes no raio-x, bem como sinais de congestão venosa como infiltrado centrolobular com aspeto de vidro fosco e espessamento dos septos.

O angiograma-TC utiliza-se na avaliação da doença trombo-embólica aguda.

6. Testes de função respiratória

São um componente importante na avaliação primária da HP e permitem identificar e caracterizar a doença pulmonar subjacente. Embora uma redução isolada do DL_{CO} seja um achado clássico na PAH, os resultados destes testes também podem sugerir outras doenças pulmonares restritivas ou obstrutivas. Um padrão obstrutivo é sugestivo de DPOC enquanto um restritivo está associado a DIP, fraqueza neuromuscular e doença da parede torácica.

Quando estes testes são ligeiramente anormais, a HP, na maioria das circunstâncias, não deve ser atribuída a doença pulmonar uma vez que a própria HP pode causar essas alterações.

7. Estudo do sono

Os distúrbios do sono são uma causa importante de HP, no entanto o estudo do sono só está preconizado quando o doente tem história destes distúrbios. Assim, a dessaturação noturna é um achado comum na HP, mesmo na ausência de distúrbios do sono e, por isso, todos os doentes devem fazer um teste de oximetria noturna, independentemente de existirem sinais de apneia obstrutiva do sono ou síndrome de obesidade-hipoventilação.

Relativamente à polissonografia é considerado o “gold standard” no diagnóstico dos distúrbios relacionados com o sono e, tal como referido anteriormente, deve ser realizado quando existe clínica suspeita desta distúrbios.

8. Prova de esforço

Existem três tipos de prova de esforço: o teste dos 6 minutos a andar (T6MA), o ecocardiograma de stress e a prova de esforço cardiopulmonar.

Estas provas têm vários propósitos na avaliação da HP, como a avaliação de causas alternativas para os sintomas, deteção de HP induzida pelo exercício, determinação da classificação funcional da WHO, estabelecimento da linha de base para se poder avaliar a resposta à terapêutica e extração de informação prognóstica uma vez que uma distância superior no T6MA está associada a maior sobrevivência.

9. Teste ventilação-perfusão (V/Q)

É o estudo imagiológico preferível para avaliar o CTE. Quando o teste é normal, exclui a possibilidade de CTE. Quando, por outro lado, sugere a presença dessa patologia, é necessário realizar uma angiografia pulmonar ou TC para avaliar a extensão da doença.

10. Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais como teste do VIH para a confirmação do vírus, anticorpos antinucleares, fator reumatoide e scl-70, para verificar a presença de doenças reumatológicas associadas à HP e os testes serológicos da função hepática para averiguar a existência de doença hepática, são importantes.

Por fim, a análise do BNP (péptido natriurético cerebral) é essencial no diagnóstico e monitorização da HP. O BNP e o N-terminus, libertados quando o ventrículo é dilatado, relacionam-se com a severidade hemodinâmica e o estado funcional do VD, mas não permitem distinguir entre VD ou ventrículo esquerdo (VE).

11. Cateterização cardíaca direita (CCD)

Não obstante a todos os outros exames, o “gold standard” tanto para o diagnóstico como para seleção da terapêutica médica adequada continua a ser a CCD mais o teste de vaso reatividade. No caso dos doentes do grupo 2, a CCD com PCCP ≥ 15 mmHg pode distinguir este grupo dos restantes, contudo esta elevação não é suficiente para fazer o diagnóstico de HP nesse grupo uma vez que a PCCP pode estar elevada devido à dilatação das artérias pulmonares.

Na realização da CCD, utilizam-se vasodilatadores de curta ação, tais como o óxido nítrico, epoprostenol inalado ou adenosina intravenosa. Uma redução da PVR total e da mPAP permite selecionar com maior precisão os doentes com prognóstico mais favorável.

12. Avaliação hemodinâmica dos parâmetros cardiopulmonares

12.1. Valor estimado da pressão arterial pulmonar (por ecografia)

O eco-Doppler utiliza a regurgitação tricúspide, que normalmente ocorre nestes doentes, e regista a velocidade máxima do jato de regurgitação da tricúspide (TRV). A PASP é calculada através da seguinte fórmula:

$$PASP = (4 \times [TRV]^2) + PAV \quad (1),$$

Sendo que TRV é velocidade máxima do jato de regurgitação da tricúspide e PAV a pressão na aurícula direita.

A PAV é estimada através do tamanho e da variação de fluxo na veia cava inferior. Quando não é possível identificar adequadamente o jato de regurgitação da tricúspide, o eco-Doppler torna-se limitado. Por outro lado, pode ser enganador quando se interpreta de forma errada a velocidade do jato de regurgitação da tricúspide.

Com base no eco-Doppler é possível determinar se a HP é provável, improvável ou a possível. Assim, a HP é provável quando $PASP > 50$ e $TRV > 3.4$, improvável quando $PASP \leq 36$, $TRV \leq 2.8$ e não existem outras alterações sugestivas e possível quando existem outras combinações de achados.

12.2. Medição da pressão e do DC

O estudo hemodinâmico é um procedimento dinâmico e interativo. Os valores de pressão variam de acordo com a cavidade, posição, tamanho, estado clínico e género.

A elevação da PAV, cujos valores normais são de 0 a 5mmHg, implica doença clinicamente mais grave ou então outras causas de excesso de volume. No entanto, uma PAV > 15 ou 20mmHg é considerada um sinal de mau prognóstico em doentes com HP.

A PASP normal é de 20 a 30mmHg, a pressão arterial pulmonar diastólica (PADP) de 4 a 12mmHg e a pressão diastólica final do VD é de 0 a 8mmHg. De acordo com a fase da doença, os valores hemodinâmicos podem ir variando devido à regurgitação progressiva da tricúspide e disfunção sistólica ou diastólica do VD que ocorre nestes doentes.

A pressão do fluxo na árvore pulmonar é referida como pressão de gradiente trans-pulmonar (TPG) e, é calculada com a seguinte fórmula:

$$TGP = mPAP - PCAP \quad (2),$$

Sendo que PCAP refere-se à pressão em cunha arterial pulmonar.

A circulação pulmonar apresenta menor resistência ao fluxo que a circulação sistémica. Normalmente, a PAP e a pressão do VD são iguais, mas imprecisões nos cálculos podem surgir em situações de estenose valvular pulmonar ou obstrução muscular subpulmonar. Em determinadas situações justifica-se a medição bilateral de mPAP.

A definição de HP ou PAH pré-capilar implica o cumprimento de 3 parâmetros: 1) aumento da mPAP \geq 25mmHg; 2) PCCP ou pressão auricular esquerda ou pressão ventricular esquerda no final da diástole (PAWP) \leq 15 mmHg; e 3) PVR total > 3 unidades Woods. A HP pós-capilar diferencia-se da HP pré-capilar por ter uma PCCP \geq 15mmHg e pela TGP. A TGP é um fator determinante no diagnóstico diferencial entre HP pré-capilar e pós-capilar. Um valor de TGP > 5-7mmHg já é considerado anormal.

A angiografia de cunha pulmonar confirma a localização da cunha, através da injeção de pequenas quantidades de contraste distalmente ao cateter arterial pulmonar que opacifica a vasculatura pulmonar distal. Assim, é possível obter informação anatómica, de perfusão da vasculatura pulmonar, identificar malformações arteriovenosas pulmonares e evidências macroscópicas de obstrução venosa pulmonar.

12.3. Medição do DC

A determinação do DC é essencial para o diagnóstico e seguimento dos doentes com HP. Existem dois métodos implicados nesta medição: método de Fick e o de Termodiluição.

12.3.1. O método de Fick

Este método baseia-se no princípio de Fick que defende que a taxa de consumo de oxigénio relaciona-se com a função da taxa de fluxo de sangue vezes a taxa de captação de oxigénio pelos eritrócitos. Este princípio assume que o número de eritrócitos que entra nos pulmões é o mesmo que saí, caso não existam shunts intracardíacos e, por isso, desenvolveu-se a seguinte formula:

$$DC \text{ (L/min)} = \frac{\text{consumo de Oxigénio}}{\Delta A - VO_2 \times 1.36 \times \text{hemoglobina} \times 10} \quad (3),$$

Sendo que o consumo de oxigénio está em mL/min e a hemoglobina em mg/dL. A $\Delta A - VO_2$ é a diferença entre a saturação de oxigénio arterial-venoso e a constante 1.36 é a capacidade da hemoglobina captar oxigénio (expressa em mL O_2 /Hg).

Os sistemas comerciais utilizam máscaras apropriadas de trocas gasosas ou uma peça bucal que coleciona e mede a quantidade de oxigénio no ar expirado e a maioria dos laboratórios de cateterização utiliza um valor estimado da captação de oxigénio baseado na idade, sexo e superfície de área corporal. O método de Fick direto refere-se à medição de todos os componentes necessários para aplicar a fórmula, por isso não se devem usar valores estimados. Os estudos concluíram que as medições com valores estimados no Fick direto são incorretas em mais de 25% em pelo menos 1 em cada 6 doentes e que o erro é >10% em metade dos doentes. No que respeita aos doentes com DC baixo, este método é preferível quando comparado com o de Termodiluição, porque utiliza o mesmo valor para o consumo e entrega de oxigénio.

12.3.2. Método de Termodiluição

Neste método o DC é calculado através da temperatura, da gravidade específica da solução injetada e da temperatura e gravidade específica do sangue com o volume da solução. As alterações na temperatura são medidas através de um termistor na ponta distal do cateter. Estas alterações versus o tempo são dispostas num gráfico com um fator de calibração e o DC relaciona-se inversamente com a área da curva.

O rápido acesso aos resultados e não ser necessário retirar sangue arterial são as grandes vantagens deste método, mas tem a inconveniência de não pode ser usado na presença de shunts intracardíacos (alguns autores afirmam que não é exato em doentes com regurgitação tricúspide, DC extremos ou ritmo irregular).

No estudo de Hoeper et al, comparou-se os dois métodos supracitados em doentes com HP severa e concluiu-se que a precisão da medição era similar nos dois. Para além disso, os valores apresentados pelos dois métodos foram concordantes e não foram afetados pela severidade da regurgitação tricúspide (14). Também nos estudo realizado, por Hill et al, os resultados obtidos nos dois métodos foram similares.

12.4. PVR

É calculada através:

$$PVR = \frac{(mPAP - PAWP)}{DC} = \frac{(TPG)}{DC} \quad (4),$$

A PVR normal em repouso é <2,3 unidades Woods. Tendo em conta as diferenças individuais, a PVR pode ser indexada à massa corporal do individuo (PVRI) que aumenta com a idade. A utilização da PVR em vez da PVRI pode subestimar a prevalência de HP em doentes com índice de massa corporal bastante elevado. Para além de, possivelmente, o PVRI ser um melhor marcador de pior prognóstico em doentes após transplante cardíaco.

12.5. Medição direta da pressão cardíaca esquerda

Este procedimento é realizado quando uma ou mais das seguintes condições ocorre:

1. Incerteza da correlação direta entre PCCP e a pressão AE/diastólica final do VE;
2. Suspeição clínica ou por exames imagiológicos de fisiologia restritiva/constritiva, necessitando de medição da pressão no VD e VE;
3. Doença valvular esquerda que pode contribuir para as alterações hemodinâmicas, o que requer avaliação direta da pressão de gradiente das válvulas envolvidas;
4. Doença arterial coronária conhecida ou em estudo que necessita de visualização direta do leito coronário.

Esta técnica implica a necessidade de um acesso arterial, a não ser que exista uma comunicação interauricular conhecida.

13. Manobras laboratoriais provocativas na CCD

13.1. Teste de vasoreatividade

É realizado durante a segunda fase do estudo hemodinâmico invasivo e tem como objetivo identificar doentes que possam beneficiar da terapêutica com bloqueadores dos canais de cálcio (BCC).

Utiliza vasodilatadores de curta ação, que tenham poucos ou nenhuns efeitos sistêmicos. O agente mais comum é o óxido nítrico (NO), mas como alternativas existe o epoprostenol inalado ou intravenoso ou a adenosina intravenosa. Uma resposta vasodilatadora pulmonar positiva (que ocorre em 10% dos doentes com IPAP) é definida através de uma redução de 10mmHg na mPAP e uma redução para o nível absoluto ≤ 40 mmHg com aumento ou conservação do DC. Embora apenas uma minoria responda ao tratamento de longo curso com doses altas de BCC, os que apresentam este tipo de resposta são, inicialmente, submetidos esse tratamento. Os que respondem ao tratamento com BCC têm um prognóstico excelente com taxas de sobrevivência aos 5 anos de 95%. (2) A validade deste teste e a utilização de BCC de longa duração está menos clara nos doentes com HP associada a doenças cardíacas congénitas, à esclerodermia ou a outras doenças associadas à PAH e encontra-se contra-indicado em doentes com pressão arterial sistémica baixa, baixo débito cardíaco ou a presença de sintomatologia grave (classe funcional IV), pelo risco de hipotensão e colapso cardiovascular. Nos doentes com hipertensão portal, este exame raramente é positivo e apenas aumenta o risco de sequelas.

13.2. Teste de exercício e administração de fluidos

Este teste tem como objetivo demonstrar ou excluir a relação entre a sintomatologia com uma elevação das pressões de enchimento esquerdas e assim determinar melhor o papel de uma eventual disfunção diastólica. É utilizado nos doentes com pressões de enchimento esquerdas no limite superior do normal que podem ficar elevadas em condições de contração vigorosa do miocárdio ou aumento do volume. Assim, na tentativa de relacionar os sintomas com a fase fisiológica e hemodinâmica tenta-se a elevação da pressão de enchimento esquerda através de manobras que simulam as condições supracitadas. Os métodos mais frequentemente utilizados são o exercício e a administração de fluidos.

Os protocolos de exercício incluem ergometria cíclica em supina e adução do braço esticado com elevação de pesos. A elevação da PWAP ≥ 25 mmHg é considerada uma resposta positiva. Quando possível deve-se confirmar com a medição da pressão diastólica final do VE.

Os protocolos de administração de fluido mais comuns são a administração de um bolus de 10-15 mL/kg de solução isotónica salina.

Contudo, os estudos concluíram que o exercício é mais sensível, específico e fisiológico que a administração de fluidos IV. (1)

Tratamento da hipertensão pulmonar

A HP era considerada fatal até 1996. Atualmente existem vários grupos terapêuticos que têm como alvo os mecanismos fisiológicos envolvidos na HP: as prostaciclina e os seus análogos, inibidores da 5-fosfodiesterase, estimulador solúvel da guanilate ciclase e antagonistas dos recetores da endotelina.

Devido à resposta menos favorável no estadio avançado da doença, a identificação e o tratamento precoce da HP estão recomendados. O tratamento deve começar por avaliar a severidade, seguido de terapêutica primária dirigida à causa da HP. Alguns doentes devem ser tratados com terapêutica avançada, terapêutica, esta, diretamente dirigida para a HP.

1. Terapêutica primária

Para o grupo 1 e 5 não existe tratamento primário eficaz, pelo que em geral são submetidos a terapêutica avançada. No grupo 2 é necessário tratar a causa subjacente. O tratamento no grupo 3 consiste no tratamento da causa subjacente e correção da hipoxemia com suplementação de oxigénio. Este demonstrou ser o único tratamento que melhora a sobrevivência, particularmente na DPOC e nos doentes com $\text{PaO}_2 < 55\text{mmHg}$. A diminuição da $\text{mPAP} > 5\text{mmHg}$ após 24h com O_2 e o pico de consumo de O_2 após sintomas limitados pelo exercício, predizem uma boa resposta à suplementação com oxigénio. No grupo 4, a anticoagulação é proposta, contudo o valor desta terapêutica é extrapolado da evidência clínica de que esta pode prevenir o embolismo pulmonar. Nos doentes com obstrução tromboembólica proximal das artérias pulmonares, a tromboendarterectomia cirúrgica é uma opção, tendo em conta que a mortalidade peri-operatória deste procedimento é inferior a 10%.

Os **diuréticos** são usados na retenção de fluidos de modo a diminuir a congestão pulmonar e hepática e o edema periférico. (8) Devem ser utilizados com cuidado porque podem diminuir o DC, causar arritmias e alcalose metabólica. Quando necessário o excesso de fluido também pode ser eliminado por diálise ou ultrafiltração.

A **suplementação de oxigénio** deve ser proposta em todos os doentes com hipoxemia (8), seja de repouso, induzida pelo exercício ou noturna, e com HP, de modo a que a SatO_2 seja superior a 90%. Deve-se administrar 1-4L pelos óculos nasais e ajustar a dose para atingir os valores de saturação desejáveis. Contudo, em doentes com doença cardíaca congénita com shunt direito-esquerdo, a suplementação não melhora a saturação de oxigénio.

A **anticoagulação** só está indicada no grupo 4 e é controversa no grupo 1. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HÁ, et al e Preston IR, Roberts KE, Miller DP sugerem que, após o diagnóstico, 50% ou menos dos doentes do grupo 1 recebem anticoagulação. A anticoagulação deve ser evitada na SSc-PAH e os doentes com hipertensão porto-pulmonar, normalmente, não estão anticoagulados. Nos outros subgrupos existe discórdia entre os especialistas e, por isso, deve ser baseada caso-a-caso. A varfarina é o anticoagulante de escolha, uma vez que a experiência com os novos anticoagulantes orais é limitada. No entanto, o risco de hemorragia é diferente nos vários tipos de HP, sendo que os doentes com HP associada às doenças do tecido conectivo têm risco mais elevado. Contudo, a maioria tem outros fatores de risco que suportam a anticoagulação e, por isso, estão anticoagulados.

A **digoxina** melhora a fração de ejeção do VD em doentes com HP do grupo 3 por DPOC com insuficiência biventricular. Contudo, estes doentes são mais sensíveis à toxicidade por digitálicos e necessitam de vigilância apertada. Este fármaco também ajuda no controlo da frequência cardíaca em doentes com taquiarritmia.

O **exercício** parece ser benéfico em todos os doentes com HP uma vez que aumenta a sua resistência ao esforço (superior ao das terapêuticas avançadas). Para além disso, verifica-se melhoria da classe funcional da WHO e do pico de consumo de O₂. Contudo, não se verifica melhoria nas alterações hemodinâmicas.

Relativamente à **vacinação**, todos os doentes com HP devem ter o plano nacional de vacinação em dia bem como as vacinas contra o vírus *influenza* e *pneumococos pneumonia*.

2. Terapêutica avançada

É considerada para todos os doentes com classificação funcional da WHO de II, III ou IV apesar da terapêutica primária. É consensual para a maioria dos doentes do grupo 1. Nos grupos 3, 4, e 5 deve ser avaliada caso-a-caso e não deve ser administrada no grupo 2.

De entre as classes farmacológicas utilizadas no tratamento da hipertensão arterial sistémica, a única empregada na HP são os BCC. As restantes terapêuticas desenvolve-se baseada nos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na HP. Existem vários mecanismos importantes relacionados com a anormal proliferação e contratilidade das células musculares lisas da vasculatura pulmonar nos doentes com HP. Os alvos terapêuticos destes novos fármacos correspondem-se com estes mecanismos fisiopatológicos. O endotélio arterial nos doentes com HP apresenta-se disfuncional com uma diminuição da produção de prostaciclina e NO endógeno e um aumento da produção da endotelina-1. Esta disfunção promove a vasoconstrição e a proliferação celular da vasculatura pulmonar.

2.1.BCC

Utilizados nos doentes com o teste vasoreatividade positivo. Sabe-se que o grupo dihidropiridinas e o diltiazem podem aumentar a sobrevivência a longo prazo, melhorar a função de forma sustentada e melhorar os parâmetros hemodinâmicos. (31) As evidências sugerem benefício com este tratamento, no entanto, não existem ensaios clínicos randomizados que comparem doentes vasoreativos positivos com tratamento e sem tratamento.

Pode iniciar-se com 30mg/dia de nifedipina de longa ação (a de curta duração não deve ser utilizada) ou 120mg/dia de diltiazem e depois aumentar para a dose máxima tolerável. A pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca e saturação de oxigênio devem ser monitorizadas. A utilização de preparações de libertação sustentada diminui os efeitos adversos desta terapêutica. A amlopídina, uma dihidropiridina de longa ação, é uma alternativa quando existe intolerância aos outros fármacos.

Os doentes que respondem às dihidropiridinas ou diltiazem devem ser reavaliados após 3-6 meses de tratamento.

2.2.Agonistas das vias da prostaciclina

A prostaciclina intravenosa (epoprostenol), análogos sintéticos das prostacilinas (treprostinil intravenoso, subcutâneo e inalado e ilioprost inalado) e agonistas dos recetores das prostacilinas não-prostanoides são os fármacos existentes.

2.2.1. Epoprostenol

É a terapêutica de primeira linha. Inicia-se com doses de 1-2ng/kg por minuto (min) e aumenta-se 1-2ng/kg por min a cada um ou dois dias. Quando se atinge 6-10ng/kg por min, normalmente, é necessário aumentar a dose 1-2ng/kg por min a cada 2 a 4 semanas para manter o efeito terapêutico. A dose máxima ainda não foi estabelecida. Nos doentes com IPAH existe melhoria dos parâmetros hemodinâmicos, melhoria da capacidade funcional e de sobrevivência destes doentes. Na PAH só houve melhoria dos dois primeiros.

Os efeitos adversos são dor maxilar, diarreia, “flushing”, artralgias. Os mais graves incluem trombose, mau funcionamento da bomba, interrupção da infusão e infeção do cateter central venoso.

2.2.2. Treprostinil

No grupo 1 tem mostrado melhoria do estado hemodinâmico, sintomas, capacidade de exercício e possivelmente da sobrevivência. As vantagens deste fármaco em relação ao epoprostenol prendem-se com a possibilidade de o administrar subcutaneamente e de forma contínua. Igualmente o aumento da sobrevivência porque permite que a interrupção da infusão seja menos prejudicial para a vida e ainda outras vantagens ligadas à maior facilidade de administração e a possibilidade de alternância entre os dois fármacos.

A formulação oral do treprostinil foi aprovada recentemente nos EUA.

2.2.3. Iloprost

Tem vantagens teóricas porque atinge a vasculatura pulmonar e não necessita de administração IV. A desvantagem deste fármaco é a necessidade de várias inalações por dia.

2.2.4. Selexipag

É administrado de forma oral e resulta na vasodilatação da vasculatura pulmonar. Pode beneficiar doentes com PAH na classe II e III da classificação funcional da WHO. Tanto o selexipag como o seu metabolito têm alta seletividade para o recetor das prostaciclina. No ensaio clínico GRIPHON (30), o fármaco foi associado a menores hospitalizações e diminuição da progressão da doença, no entanto não demonstrou melhoria na sobrevivência. Os efeitos adversos são semelhantes ao das outras prostaciclina.

2.3. Antagonistas dos recetores de endotelina (ERA)

Estes têm como alvo a endotelina-1 (ET-1), um vasoconstritor endógeno potente e um mitógeno do músculo liso vascular. Concentrações elevadas de ET-1 foram observadas em doentes com IPAH e outras etiologias do grupo 1, como esclerodermia e doenças cardíacas congénitas com shunts. (2)

Os ERA impedem a ligação da ET-1 tanto ao recetor A como ao B. Liu C., Chen J., Gao Y., et al avaliaram o impacto dos ERA nos doentes com PAH e concluíram que estes tinham melhoria na capacidade de exercício, dispneia e parâmetros hemodinâmicos. Existem 3 ERA's aprovados, dois são não seletivos (bosentan e macitentan) e um é seletivo para o recetor A (ambrisentan).

Os principais efeitos adversos destes fármacos são a hepatotoxicidade e o edema periférico. Relativamente ao primeiro, os doentes necessitam de monitorização hepática mensal com o bosentan e ocasionalmente com o macitentan e ambrisentan. É necessário ter cuidado com a

prescrição de ERA em doentes com disfunção hepática moderada ou grave e a certas interações medicamentosas. O edema periférico é o efeito adverso mais comum e ocorre frequentemente com o bosentan e ambrisentan. Os casos leves resolvem-se com diuréticos mas os mais graves obrigam à descontinuação do fármaco. Este é menos frequente com o macitentan.

2.3.1. Bosentan

É administrado de forma oral. É efetivo nos doentes graves do grupo 1 e provavelmente nos doentes moderados desse grupo. Tem como vantagens melhorar a hemodinâmica da vasculatura pulmonar, a capacidade de exercício e atrasar o deterioramento clínico. A taxa de sobrevivência nos doentes com IPAH tratados com bosentan parece mais favorável que os controlos.

O estudo BREATHE-1 comparara o bosentan com o placebo e demonstrou melhoria dos sintomas, do T6MA e da classificação funcional da WHO.

O estudo EARLY compara o bosentan com o placebo, demonstra melhoria dos parâmetros, PVR e doT6MA.

2.3.2. Macitentan

É administrado de forma oral. No ensaio clínico SERAPHIN demonstrou-se que o macitentan aumentava a capacidade de exercício, melhorava a classe funcional da WHO, diminuía a progressão ou morte durante o tratamento. (24, 27) Estes benefícios ocorreram independentemente de os doentes estarem a receber terapêutica oral avançada adicional. Quando comparado com o placebo, o macitentan teve mais nasofaringites e anemia.

2.3.3. Ambrisentan

É administrado de forma oral. O estudo ARIES sugere que o ambrisentan atrasa a progressão da doença e o deterioramento clínico (4), melhora a tolerância ao exercício, a classificação funcional da WHO, o estado hemodinâmico da vasculatura pulmonar e a qualidade de vida dos doentes com PAH. Contudo, não existe nenhum estudo sobre se existe algum benefício do ambrisentan sob o bosentan.

2.4. Inibidores da FDE5

Existem 3 inibidores da FDE5 para o tratamento da PAH: sildenafil e tadalafil e vardenafil. Estes aumentam a atividade da guanosina cíclica monofosfato que prolonga o efeito vasodilatador do NO.

2.4.1. Sildenafil

No grupo 1, melhora a hemodinâmica pulmonar e a capacidade de exercício. O ensaio clínico SUPER-1, que estudou doentes do grupo 1 a receber o fármaco ou placebo (7), demonstrou melhoria na hemodinâmica e no T6MA. A mortalidade não foi reportada.

O efeito do sildenafil para outros tipos de HP é incerto.

2.4.2. Tadalafil

Também melhora os resultados dos doentes do grupo 1. No ensaio clínico PHIRST (16), o tadalafil melhorou o T6MA, o tempo até ao deterioramento clínico e qualidade de vida dos doentes e diminuiu a incidência do deterioramento clínico.

2.4.3. Vardenafil

As vantagens do vardenafil, num estudo randomizado (20), são a melhoria da distância no T6MA, índice cardíaco, diminuição da mPAP, PVR e o número de eventos de deterioramento clínico. Este fármaco não foi aprovado pela Food and Drug Administration para o tratamento da PAH.

2.5. Estimulador da guanilate ciclase em solução oral

São estimuladores do recetor de NO. Atuam de duas formas, aumentando a sensibilidade do recetor ao NO e estimulando o recetor do NO (simulam a sua ação).

2.5.1. Riociguat

É administrado de forma oral. Pode ser utilizado para a PAH e para a CTEPH. No grupo 4 é benéfico nos doentes com CTEPH inoperável. (10) Segundo o estudo, PATENT-1 (11), no grupo 1, o riociguat demonstrou melhorar o T6MA (independentemente de estarem a receber outros fármacos para a PAH durante o estudo), PVR, sintomas, classe funcional da WHO e o tempo para o deterioramento clínico. Em geral foi bem tolerado, mas com alguns casos de efeitos adversos como síncope e hemoptises (devido a hemorragia pulmonar), sendo que o primeiro foi o mais frequente e o segundo raro.

3. Terapêutica combinada

3.1. Tadalafil com Ambrisentan

O estudo AMBITION (6) comparou a combinação destes dois fármacos com cada um dos fármacos individualmente em doentes do grupo 1 recém-diagnosticados, concluindo que a combinação melhorava a capacidade de exercício e diminuía a taxa de insucesso clínico (devido à redução de hospitalizações para PAH progressiva). Os efeitos adversos desta formulação foram edema, cefaleias, congestão nasal, anemia e síncope.

Realça-se que estes resultados só ocorrem com esta combinação. A alteração dos fármacos por outro da mesma classe, não garante os mesmos resultados.

3.2. Sildenafil com Bosentan

Esta combinação pode estar associada a melhoria dos resultados, mas as conclusões dos ensaios clínicos são controversas.

3.3. Bosentan com Epoprostenol

A experiência sugere que estas combinações são efetivas. O ensaio clínico BREATHE-2 (29) juntou bosentan ou placebo a doentes que já faziam epoprostenol. Concluíram que com o epoprostenol melhoravam os parâmetros hemodinâmicos, capacidade de exercício e classe funcional mas que com o bosentan os resultados melhoravam ainda mais, embora não fossem estatisticamente relevantes.

3.4. Treprostínil com Bosentan ou Sildenafil

A adição de treprostínil com bosentan ou sildenafil sugere melhoria da capacidade de exercício e qualidade de vida, demonstrado no ensaio clínico TRIUMPH. (16) Contudo, não houve alteração no tempo até ao deterioramento clínico, dispneia e classe funcional.

3.5. Treprostínil oral com ERA e/ou Inibidores da 5-fosfodiesterase

Não houve qualquer melhoria no T6MA. Verificaram-se muitos efeitos adversos como cefaleias, náuseas, vômitos, diarreia, flushing e dor no maxilar e, por isso, os ensaios clínicos foram descontinuados.

3.6.Sildenafil com Epoprostenol

Os ensaios clínicos (20) demonstraram melhoria dos parâmetros hemodinâmicos, capacidade de exercício, qualidade de vida e no tempo até ao deterioramento, no entanto, não houve alteração na dispneia.

Os efeitos adversos, principalmente no grupo com sildenafil, foram cefaleias e dispepsia.

3.7.Sildenafil com Ilioprost

Demonstrou haver melhoria da capacidade de exercício, classe funcional e parâmetros hemodinâmicos quando comparados com os fármacos sozinhos. (12, 13)

3.8.Bosentan com Ilioprost

O efeito é menos claro uma vez que os resultados nos ensaios clínicos foram controversos.

3.9.Riociguat com Sildenafil

O perfil de segurança foi estudado no ensaio clínico PATENT PLUS (9) e conclui-se que não havia melhoria da pressão arterial sistémica, dos parâmetros hemodinâmicos pulmonares ou da capacidade de exercício. Para além das elevadas taxas de descontinuação por hipotensão e do registo de três mortes após o período final do ensaio clínico, a Food and Drug Administration classificou a combinação pouco segura e, por isso, está contraindicada e não deve ser prescrita em doentes com PAH.

4. Populações especiais

4.1.Gravidez

Os ERA e o Riociguat (estimulador da guanilate ciclase) estão contraindicados na gravidez, sendo que um teste de gravidez negativo é necessário antes, durante e após um mês de descontinuar o tratamento com algum destes fármacos.

Os fármacos que parecem mais seguros são os agonistas das vias da prostaciclina, principalmente o epoprostenol. As mulheres com PAH devem ser desencorajadas a serem mães porque a gravidez pode agravar a hemodinâmica da vasculatura pulmonar, e os contraceptivos com estrogénio devem ser evitados. É preferível o método cirúrgico, mas a contraceção de dupla barreira também é aceitável.

4.2. Viajantes aéreos ou de altitude

Neste contexto, os doentes devem continuar com a rotina normal e suplementação de oxigénio para obterem saturações de oxigénio superiores a 90%.

4.3. Doentes que necessitam de cirurgia

Os doentes com disfunção do VD e HP sintomática têm risco elevado de colapso cardiovascular ou morte quando estão sob o efeito de anestésicos ou ventilação mecânica. Assim cirurgias desnecessárias devem ser evitadas. No caso de ser necessária, deve-se manter a medicação para a PAH e deve ser realizada uma avaliação por uma equipa multidisciplinar. Deve ser feita a monitorização do equilíbrio de fluidos, da oxigenação, da pressão arterial sistémica e da frequência cardíaca durante o período perioperatório.

5. Tratamento cirúrgico

A criação de um shunt direito-esquerdo não é recomendada por rotina. Contudo, em adultos com PAH grave pode ser considerado. Existem dois procedimentos cirúrgicos para a PAH grave: septostomia auricular e colocação de shunt de Potts através de um cateter. Um foramen ovale patente ou um defeito no septo auricular nunca devem ser fechados nos doentes com HP significativa.

5.1. Septostomia auricular

Este procedimento conecta as cavidades auriculares direita e esquerda, através de uma septostomia por balão. É difícil prever quais os doentes que irão beneficiar deste procedimento e quais vão agravar a sua condição. Contudo, os doentes com PAH mais grave (elevação da mPAP, DC muito baixo, saturação de oxigénio em repouso inferior a 80%) parecem mais propensos a morrer ou a sofrer um agravamento. A mortalidade do procedimento pode ir até aos 15-20% (26), principalmente em doentes com mais idade e distúrbios da função renal.

Está indicada em indivíduos com PAH grave refratária e insuficiência cardíaca direita, apesar de terapêutica avançada agressiva e tratamento com diuréticos otimizado e em doentes com sinais de distúrbios no fluxo sanguíneo (sincope) devido a redução do enchimento cardíaco esquerdo.

5.2. Colocação de shunt de Potts através de um cateter

É um shunt entre a artéria pulmonar esquerda e a aorta descendente. Foi descrito como um procedimento paliativo em crianças com PAH. A mortalidade em adultos é elevada.

6. Transplante

Está indicado em doentes com IPAH e é considerado o tratamento final efetivo. Pode ser pulmonar ou coração-pulmão. Deve-se referenciar um doente para transplante quando tem classe funcional III ou IV da WHO, doença rapidamente progressiva, uso de terapêutica endovenosa para PAH, suspeita ou diagnóstico de doença veno-oclusiva ou microvasculopatia pulmonar. (34)

A decisão de transplantar deve ser individualizada e o transplante não significa que haverá melhoria da sobrevivência.

O tempo certo para o procedimento é crítico, uma vez que a sobrevivência destes doentes é baixa. Dos doentes transplantados, a taxa de sobrevivência após 3 anos é de 50%.

Conclusão

A hipertensão pulmonar é uma doença com grau de progressão altamente variável, que pode ter uma evolução rápida e fatal quando não tratada. Assim, todos os doentes com esta patologia devem ser avaliados num centro especializado, cujo foco seja o tratamento desta doença, para que possam ter acesso aos cuidados mais avançados e a uma abordagem multidisciplinar.

Parte da sobrevivência tão curta prende-se com o diagnóstico tardio e, por isso, aumentar a consciência dos médicos e dos doentes para a hipertensão pulmonar pode proporcionar um diagnóstico mais atempado, o que conseqüentemente vai melhorar a resposta à terapêutica e a sobrevivência.

Apesar do progresso enorme no que concerne à terapêutica vasodilatadora na PAH e na avaliação da função do VD, não existe ainda tratamento para todos os subtipos de hipertensão pulmonar. Torna-se assim imperioso desenvolver outros tratamentos.

Desta forma, o grande desafio na área da hipertensão pulmonar é a expansão do conhecimento adquirido e a tradução deste em estratégias terapêuticas que funcionem. Acredita-se que no futuro a abordagem da hipertensão pulmonar passará pelo desenvolvimento de terapêutica vasodilatadora agressiva e da adição de terapêuticas anti-proliferativas, pró-apoptóticas e anti-inflamatórias.

Bibliografia

1. Andersen MJ, Olson TP, Melenovsky V, Kane GC, Borlaug BA. Differential hemodynamic effects of exercise and volume expansion in people with and without heart failure. *Circulation Heart failure*. 2015;8(1):41-8.
2. Channick RN, Sitbon O, Barst RJ, Manes A, Rubin LJ. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(12 Suppl S):62s-7s.
3. Cottin V, Harari S, Humbert M, Mal H, Dorfmüller P, Jais X, et al. Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: characteristics in 20 patients. *The European respiratory journal*. 2012;40(3):630-40.
4. D'Alto M. An update on the use of ambrisentan in pulmonary arterial hypertension. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2012;6(6):331-43.
5. G. Murphy JAL, M. *Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook*. 4th, editor: Mayo Clinic Scientific Press; 2006.
6. Galie N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *The New England journal of medicine*. 2015;373(9):834-44.
7. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*. 2005;353(20):2148-57.
8. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal*. 2016;37(1):67-119.
9. Galie N, Müller K, Scalise AV, Grünig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory*

journal. 2015;45(5):1314-22.

10. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine*. 2013;369(4):319-29.
11. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*. 2013;369(4):330-40.
12. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(1):158-64.
13. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Annals of internal medicine*. 2002;136(7):515-22.
14. Hoeper MM, Maier R, Tongers J, Niedermeyer J, Hohlfeld JM, Hamm M, et al. Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160(2):535-41.
15. Hoeper MM, Taha N, Bekjarova A, Gatzke R, Spiekerkoetter E. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostanoids. *The European respiratory journal*. 2003;22(2):330-4.
16. Hopkins W, MD, Rubin LJ, MD. Treatment of pulmonary hypertension in adults. UpToDate. UpToDate, Hopkins, William, MD, Rubin, Lewis J, MD, (Accessed on November 23, 2016).
17. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *The European respiratory journal*. 2004;24(3):353-9.
18. J Rubin L, MD, Hopkins W, MD. Overview of pulmonary hypertension in adults. UpToDate. UpToDate, J Rubin, Lewis, MD, Hopkins, William, MD, (Accessed on November 23, 2016)
19. Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Annals of internal medicine*. 2004;140(1):37-50.
20. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, Wu BX, Xu KF, Zhu XY, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *American journal of*

respiratory and critical care medicine. 2011;183(12):1723-9.

21. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Pulmonary Hypertension. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. New York: McGraw Hill Education; 2015.
22. Moron BA, Zamanian RT, Waxman AB. Pulmonary Hypertension Basic Science to Clinical Medicine. Switzerland: Springer; 2016.
23. Newman JH, Wheeler L, Lane KB, Loyd E, Gaddipati R, Phillips JA, 3rd, et al. Mutation in the gene for bone morphogenetic protein receptor II as a cause of primary pulmonary hypertension in a large kindred. The New England journal of medicine. 2001;345(5):319-24.
24. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. The New England journal of medicine. 2013;369(9):809-18.
25. Rubin LJ, MD, Hopkins W, MD. Clinical features and diagnosis of pulmonary hypertension in adults. UpToDate. UpToDate, Rubin, Lewis J, MD, Hopkins, William, MD, (Accessed on November 23, 2016)
26. Sandoval J, Rothman A, Pulido T. Atrial septostomy for pulmonary hypertension. Clinics in chest medicine. 2001;22(3):547-60.
27. Simonneau G, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, Jansa P, et al. Incident and prevalent cohorts with pulmonary arterial hypertension: insight from SERAPHIN. The European respiratory journal. 2015;46(6):1711-20.
28. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(25 Suppl):D34-41.
29. Simonneau G, Rubin LJ, Galie 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. Annals of internal medicine. 2008;149(8):521-30.
30. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galie N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. The New England journal of medicine. 2015;373(26):2522-33.
31. Sitbon O, Humbert M, Jais X, loos 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.

32. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(7):940-4.
33. Taveira-DaSilva AM, Hathaway OM, Sachdev V, Shizukuda Y, Birdsall CW, Moss J. Pulmonary artery pressure in lymphangiomyomatosis: an echocardiographic study. *Chest*. 2007;132(5):1573-8.
34. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2015;34(1):1-15.
35. Otto Catherine M., Kennedy-Hamilton J. Ward. *The practice of clinical echocardiography*. 4th ed. Seattle, Washington: Elsevier Saunders; 2012.
36. Zamorano J. L., Bax J.J., Rademakers F. E., Knuuti J. *Imagen cardiovascular*. 1st ed. Buenos Aires: panamerica; 2012.

Anexos

Tabela 1- Tabela da classificação funcional da WHO

World Health Organization (WHO) functional classification for pulmonary hypertension

Class	WHO functional classification
I	Patients with pulmonary hypertension but without resulting limitations of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue fatigue or dyspnea, chest pain, or heart syncope.
II	Patients with pulmonary hypertension resulting in slight limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Ordinary physical activity results in undue fatigue or dyspnea, chest pain, or heart syncope.
III	Patients with pulmonary hypertension resulting in marked limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Less than ordinary physical activity causes undue fatigue or dyspnea, chest pain, or heart syncope.
IV	Patients with pulmonary hypertension resulting in inability to carry on any physical activity without symptoms. These patients manifest signs of right heart failure. Dyspnea and/or fatigue may be present even at rest. Discomfort is increased by physical activity.

Tabela 2- classificação clínica da hipertensão pulmonar (NICE, 2013)

Clinical classification of pulmonary hypertension (NICE, 2013)

1. Pulmonary arterial hypertension (PAH)
1.1. Idiopathic PAH
1.2. Heritable
1.2.1. BMPR2
1.2.2. ALK1, endoglin, SMAD9, CAV1, KCNK3
1.2.3. Unknown
1.3. Drug- and toxin-induced
1.4. Associated with
1.4.1. Connective tissue diseases
1.4.2. HIV infection
1.4.3. Portal hypertension
1.4.4. Congenital heart diseases
1.4.5. Schistosomiasis
1'. Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) and/or pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH)
1''. Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN)
2. Pulmonary hypertension owing to left heart disease
2.1. Left ventricular systolic dysfunction
2.2. Left ventricular diastolic dysfunction
2.3. Valvular disease
2.4. Congenital/acquired left heart inflow/outflow tract obstruction and congenital cardiomyopathies
3. Pulmonary hypertension owing to lung diseases and/or hypoxia
3.1. Chronic obstructive pulmonary disease
3.2. Interstitial lung disease
3.3. Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern
3.4. Sleep-disordered breathing
3.5. Alveolar hypoventilation disorders
3.6. Chronic exposure to high altitude
3.7. Developmental abnormalities
4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)
5. Pulmonary hypertension with unclear multifactorial mechanisms
5.1. Hematologic disorders: chronic hemolytic anemia, myeloproliferative disorders, splenectomy
5.2. Systemic disorders: sarcoidosis, pulmonary Langerhans cell histiocytosis: lymphangioleiomyomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
5.3. Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders
5.4. Others: tumoral obstruction, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure, segmental pulmonary hypertension

ALK1: activin receptor-like kinase type 1; SMAD9: mothers against decapentaplegic 9; CAV1: caveolin1; KCNK3: potassium channel super family K member-3; BMPR2: bone morphogenetic protein receptor type 2; HIV: human immunodeficiency virus.