

**RECOMENDAÇÕES  
PARA A ABORDAGEM CLÍNICA  
DO DOENTE COM  
HIPERTENSÃO PULMONAR\***



**\*RECOMENDAÇÕES APROVADAS PELAS SOCIEDADES PORTUGUESAS DE CARDIOLOGIA,  
CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA, MEDICINA INTERNA E PNEUMOLOGIA**

## I

## INTRODUÇÃO

A Hipertensão Pulmonar (HP) era, até há bem pouco tempo, uma entidade obscura, frequentemente não identificada, porque omissa nos processos comuns de diagnóstico e não considerada nas intenções de tratamento.

Os anos mais recentes, fruto da evolução considerável no conhecimento da sua patogénese e dos mecanismos básicos da lesão vascular, testemunham um interesse crescente da comunidade científica, em torno desta entidade, materializado em progressos sensíveis na sua caracterização clínica, nas estratégias de diagnóstico e no desenvolvimento de terapêuticas efectivas, tudo convergindo para modificar favoravelmente o sombrio prognóstico a que os doentes estavam condenados.

Uma tal evolução arrastou consigo a necessidade de racionalizar a utilização dos meios disponíveis, reclamando organização dos circuitos assistenciais e definição de normas de boa gestão clínica, aspectos que têm merecido igual interesse da comunidade científica, patente em abundante literatura de cariz clínico e organizativo e despertando a atenção das autoridades sanitárias para a introdução de mecanismos de regulação.

Atento a esta evolução e consciente dos benefícios que estas orientações podem aduzir à qualidade assistencial e à organização da prestação dos cuidados no domínio da HP, o Núcleo de Estudos de Doença Vascular Pulmonar (NEDVP) da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (SPMI) em conjunto com o Grupo de Estudos de Hipertensão Pulmonar (GEHP) da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, a direcção da Sociedade Portuguesa de Pneumologia e a Sociedade Portuguesa de Cardiologia Pediátrica, reuniram um grupo de trabalho interdisciplinar que, baseando-se na abundante documentação científica disponível e na própria experiência, produziu o presente documento que agora se publica sob o título “Recomendações para a abordagem clínica da Hipertensão Pulmonar”.

É propósito dos subscritores que este documento, e todas as iniciativas que se lhe associem, sirvam a divulgação das boas práticas na abordagem clínica e terapêutica do doente com HP e constituam elementos de orientação no processo de organização assistencial, que se afigura indispensável, tendo em vista a utilização equilibrada e racional dos meios disponíveis e a potenciação da qualidade de cuidados prestados ao doente com HP.

**ABÍLIO REIS<sup>1,3</sup>, NELSON ROCHA<sup>1</sup> (COORDENADORES)**

**RUI BARROS<sup>1</sup>, ALFREDO MARTINS<sup>1</sup>, FILOMENA OLIVEIRA<sup>5</sup>,  
ANTÓNIO NUNES DIOGO<sup>2</sup>, ANTÓNIO MARINHO DA SILVA<sup>2</sup>,  
SILVIA ALVARES<sup>4</sup>, TERESA SHIANG<sup>2,3</sup>, GRAÇA CASTRO<sup>2</sup> E ANA AGAPITO<sup>2</sup>**

1 – NÚCLEO DE ESTUDOS DE DOENÇA VASCULAR PULMONAR DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE MEDICINA INTERNA

2 – GRUPO DE ESTUDOS DE HIPERTENSÃO PULMONAR DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE CARDIOLOGIA

3 – SOCIEDADE PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

4 – SOCIEDADE PORTUGUESA DE CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA

5 – CARDIOLOGISTA DO CHP – HSA

## GLOSSÁRIO

## II

ACC – Antagonistas dos Canais de Cálcio  
 ALK-1 – Actine-Receptor-Like Kinase 1  
 AP – Artéria Pulmonar  
 ARE – Antagonistas dos Receptores da Endotelina  
 AU – Ácido Úrico  
 CCD – Cateterismo Cardíaco Direito  
 CF – Classe Funcional  
 CP – Cintigrafia Pulmonar  
 CR – Centro de Referência  
 DCC – Doença Cardíaca Congénita  
 DLCO – Difusão pulmonar do monóxido de carbono  
 DTC – Doença do Tecido Conjuntivo  
 DVP – Doença Vasculiar Pulmonar  
 EAP – Endarterectomia Pulmonar  
 ECG – Electrocardiograma  
 ECR – Estudos Controlados Randomizados  
 ESAT – Excursão Sistólica do Anel Tricúspide  
 ET1 – Endotelina 1  
 FE – Fracção de Ejecção  
 FVD – Função Ventricular Direita  
 FVE - Função Ventricular Esquerda  
 GEHTP – Grupo de Estudo de Hipertensão Pulmonar  
 HAP – Hipertensão Arterial Pulmonar  
 HAPH - Hipertensão Arterial Pulmonar Hereditária  
 HAPI – Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática  
 HP – Hipertensão Pulmonar  
 HTPP – Hipertensão Portopulmonar  
 HPS – Hipertensão Pulmonar Secundária  
 HPTEC – Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica  
 HTPRN – Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-Nascido

IEVE – Índice de Excentricidade do Ventrículo Esquerdo  
 IT – Insuficiência Tricúspide  
 NEDVP – Núcleo de Estudos de Doença Vasculiar Pulmonar  
 OMS – Organização Mundial de Saúde  
 PAD – Pressão na Aurícula Direita  
 PADm – Pressão Média da Aurícula Direita  
 PAPd – Pressão Diastólica Arterial Pulmonar  
 PAPm – Pressão Média Arterial Pulmonar  
 PAS – Pressão Arterial Sistémica  
 PECP – Pressão de Encravamento Capilar Pulmonar  
 PFR – Provas Funcionais Respiratórias  
 PSAP – Pressão Sistólica Arterial Pulmonar  
 PVD – Pressão no Ventrículo Direito  
 RVP – Resistência Vasculiar Pulmonar  
 SIV – Septo Interventricular  
 SPMI – Sociedade Portuguesa de Medicina Interna  
 TCAR – Tomografia computadorizada de Alta Resolução  
 TE – Tromboembolismo Pulmonar  
 TEV – Tromboembolismo Venoso  
 TH – Transplante hepático  
 THH – Telangiectasia Hemorrágica Hereditária  
 TSMM – Teste Seis Minutos Marcha  
 TVRA – Teste de Vasorreatividade Aguda  
 ULS – Unidade Local de Saúde  
 VCI – Veia Cava Inferior  
 VD – Ventrículo Direito  
 VE – Ventrículo Esquerdo  
 VLAT – Velocidade Lateral do Anel Tricúspide  
 VNI – Ventilação Não Invasiva

## III

## DEFINIÇÃO, CLASSIFICAÇÃO E TERMINOLOGIA

**Definição**

A Hipertensão Pulmonar define-se, por consenso, pela constatação de uma Pressão Arterial Pulmonar Média (PAPm) igual ou superior a 25mmHg em repouso, determinada por cateterismo cardíaco direito (CCD). Este valor de “cut-off” tem sido utilizado na selecção de doentes para estudos controlados randomizados (ECR) e assumido em todas as bases de registo de HP<sup>1,2,3</sup>. O valor normal da PAPm em repouso é  $14 \pm 3.3$  mmHg e o limite superior do normal 20.6 mmHg; são necessários mais estudos epidemiológicos para que se possa definir o significado e a evolução de PAPm situadas no intervalo 21 a 24 mmHg.

A definição de HP com o exercício, como PAPm superior a 30 mmHg no CCD, não tem suporte na literatura publicada já que há indivíduos normais que atingem valores superiores aos referidos durante o exercício<sup>4</sup>.

A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) define-se pela presença de HP, sendo a Pressão de Encravamento Capilar Pulmonar (PECP)  $\leq 15$ mmHg e a Resistência Vasculiar Pulmonar (RVP)  $\geq 240$ dynes/s/cm<sup>5</sup> ou a 3mmHg/l/min (Unidades de Wood)<sup>5,6</sup>.

**Classificação clínica da HP - Etiologia**

A HP pode ocorrer na forma isolada ou associada a diferentes entidades clínicas. Originalmente, a HP foi classificada como pri-

Tabela 1:  
Definição de Hipertensão Pulmonar

	PAPm	PECP	Grupo clínico*
Normal	14		
Limitesuperior	20		
Hipertensão Arterial (pré-capilar)	$\geq 25$	$\leq 15$	1, 3, 4 e 5
Hipertensão Venosa (pós-capilar)	$\geq 25$	$\geq 15$	2

\* de acordo com a tabela 2

- A definição de HP baseia-se em critérios hemodinâmicos
- A definição de HAP implica confirmação de PECP normal por cateterismo direito excluindo assim hipertensão venosa pulmonar

mária (HPP) ou secundária (HPS) conforme se identificava ou não uma causa ou factor de risco. Em 1998, no 2º Symposium Mun-

dial de HP (Evian-França), foi proposta uma classificação clínico-diagnóstica, identificando 5 grupos que partilhavam semelhanças

Tabela 2:

### Classificação Clínica da Hipertensão Pulmonar (Danna Point 2008)

#### 1. Hipertensão arterial pulmonar (HAP)

- 1.1 Idiopática (HAPI)
- 1.2 Hereditária (HAPF)
  - 1.2.1 BMPR2
  - 1.2.2 ALK-1, endoglina (com ou sem THH)
  - 1.2.3 Desconhecida
- 1.3 Induzida por drogas e toxinas
- 1.4 Associada a
  - 1.4.1 Doenças do Tecido Conjuntivo (DTC)
  - 1.4.2 Infecção HIV
  - 1.4.3 Hipertensão portal (HTPP)
  - 1.4.4 Doenças cardíacas congénitas (DCC)
  - 1.4.5 Shistosomiase
  - 1.4.6 Anemia hemolítica crónica
- 1.5 Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HTPRN)

#### 1'. Doença veno-oclusiva pulmonar e/ou Hemangiomas capilar pulmonar

#### 2. Hipertensão pulmonar devida a doença cardíaca esquerda

- 2.1 Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo
- 2.2 Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo
- 2.3 Doença valvular

#### 3. Hipertensão pulmonar devida a doença pulmonar e/ou hipoxemia

- 3.1 Doença pulmonar obstrutiva crónica
- 3.2 Doença intersticial pulmonar
- 3.3 Outras doenças pulmonares com padrão misto obstrutivo e restritivo
- 3.4 Patologia respiratória do sono
- 3.5 Hipoventilação alveolar
- 3.6 Exposição crónica a alta altitude
- 3.7 Anomalias do desenvolvimento

#### 4. Hipertensão pulmonar tromboembólica crónica

#### 5. Hipertensão pulmonar por mecanismo multifactorial ou desconhecido

- 5.1 Doenças hematológicas: síndromes mieloproliferativas, esplenectomia
- 5.2 Doenças sistémicas, sarcoidose, histiocitose pulmonar de células de Langherans, linfangioleiomiomatose, neurofibromatose, vasculites
- 5.3 Doenças metabólicas: doença do armazenamento do glicogénio, doença de Gaucher, doenças da tiróide
- 5.4 Outras: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crónica em hemodiálise compressão dos vasos pulmonares (adenopatia, tumor)

ALK-1: Activin receptor-like Kinase 1 gene, THH: telangiectasia hemorrágica hereditária

em termos patológicos, fisiopatológicos, expressão clínica e abordagem terapêutica<sup>7</sup>. Em 2003, no 3º Symposium Mundial de HP (Veneza-Itália) foram feitos novos ajustamentos, nomeadamente o abandono da designação HPP que foi substituída por Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática (HAPI) e proposta uma classificação patológica-fisiopatológica para os shunts sistémico-pulmonares congénitos<sup>8</sup>. No 4º Symposium Mundial de HP, ocorrido em Fevereiro de 2008, em Danna Point-Califórnia, foi decidido manter a filosofia da classificação de Evian-Veneza e corrigir alguns tópicos específicos considerados imperfeitos e menos claros<sup>9</sup>.

Na nova classificação (tabela 2), a alteração mais importante aconteceu no Grupo 1, onde se abandonou o termo HAP familiar

substituindo-o por HAP hereditária (HAPF). Esta designação inclui os doentes com mutações genéticas identificadas, sendo a mais conhecida a do BMPR2, e seus familiares com ou sem mutação identificada. Esta proposta não visa recomendar a realização de estudo genético a todos os doentes com HAPI ou HAPF, mas sim identificar um factor de risco específico para os membros da família. Tem-se observado que estas formas hereditárias de HAP incluem um subgrupo de doentes com formas mais graves da doença. Ainda no Grupo 1, foi proposta uma nova classificação clínica para as Doenças Cardíacas Congénitas (tabela 3). A Shistosomiase pulmonar foi introduzida neste grupo e foram retiradas, para um subgrupo específico designado 1', a Doença Venocclusiva e a Hemangiomas Capilar Pulmonar.

Tabela 3:

### Classificação clínica da HP associada a shunts sistémico-pulmonares congénitos

#### Síndrome de Eisenmenger

Doentes com shunts sistémico-pulmonares associados a grandes defeitos, a nível auricular, ventricular ou aorto-pulmonar, condicionando comunicação ampla entre a circulação sistémica e a circulação pulmonar e levando a um aumento marcado da RVP com a consequente inversão ou bi-direcionalidade do shunt. Apresentam cianose, eritrocitose secundária e envolvimento multi-orgânico

#### HAP associada a shunts sistémico-pulmonares

Doentes com defeitos grandes a moderados em que o aumento da RVP é ligeiro a moderado, mantendo-se o shunt predominantemente sistémico-pulmonar e não apresentando cianose em repouso

#### HAP com pequenos defeitos septais

Doentes com pequenos defeitos septais (auriculares < 2cm e ventriculares < 1cm de maior diâmetro) em que o quadro clínico é muito semelhante ao da HAPI

Tabela 4:  
Classificação clínica da HP e relação com estratégia terapêutica

Classificação	Tratamento
Hipertensão Arterial Pulmonar	<i>Terapêutica farmacológica específica</i>
HP devida a doença cardíaca esquerda	Terapêutica médica da insuficiência cardíaca; Correção cirúrgica de doença valvular, coronária ou pericárdica.
HP devida a doença pulmonar ou hipoxemia	Oxigénio; VNI; Terapêutica dirigida à doença e/ou pulmonar (ex. broncodilatadores); <i>Terapêutica específica a ponderar quando a HP é desproporcional à esperada para a doença pulmonar*.</i>
HP tromboembólica crónica	Endarterectomia pulmonar (EAP) se exequível; Terapêutica farmacológica específica na doença não operável ou persistência de HP pós EP*.
HP por mecanismo multifactorial ou desconhecido	Terapêutica dirigida à doença de base

\*definida e discutida em situações especiais

Os grupos 2 e 3 não sofreram alterações substanciais.

Pelo contrário, o grupo 4 foi substancialmente alterado tendo sido abandonada a distinção entre tromboembolismo (TE) distal e proximal, adoptando-se a designação única de Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica (HP-TEC). De facto, a distinção entre TE proximal e distal é arbitrária e subjectiva, e de escassa utilidade para a prática clínica. Os doentes com HP-TEC suspeitada ou confirmada devem ser avaliados quanto à exequibilidade de endarterectomia em centros médico-cirúrgicos especializados, já que este procedimento pode significar a cura da doença.

O último grupo da classificação de Danna Point é constituído por um conjunto heterogéneo de doenças que cursam com HP, cujo mecanismo permanece obscuro ou é multifactorial.

A classificação actual, tal como as anteriores, agrupa as doenças por mecanismo fisiopatológico, funcionando assim como guia orientador para o tratamento (tabela 4).

#### Classificação funcional modificada da HP (OMS)

A HP deve ser caracterizada quanto às suas repercussões funcionais, em função da expressão sintomática e do impacto funcional. A OMS propôs, em 1998, uma classificação em

Tabela 5:  
Classificação Funcional da Hipertensão Pulmonar modificada (OMS 1998)

**Classe I:** Doentes com HP, mas sem limitação da actividade física. A actividade física habitual não provoca dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope

**Classe II:** Doentes com HP e limitação ligeira da actividade física. Confortáveis em repouso. A actividade física habitual causa dispneia, fadiga dor torácica ou pré-síncope.

**Classe III:** Doentes com HP e limitação marcada da actividade física. Confortáveis em repouso. A mínima actividade física causa dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope.

**Classe IV:** Doentes com HP e incapazes de executar qualquer actividade física sem sintomas. Podem apresentar dispneia e/ou fadiga mesmo em repouso. O desconforto aumenta com a mínima actividade física. Apresentam sinais de insuficiência cardíaca direita.

- A HP deve ser caracterizada quanto à etiologia ou doença associada, segundo a classificação de Evian-Venezuela, revista em Danna Point em 2008
- Todos os doentes devem ser classificados funcionalmente segundo a classificação da NYHA/WHO

4 classes funcionais, baseada na classificação da New York Heart Association para a insuficiência cardíaca (tabela 5). A avaliação

funcional, por estar directamente relacionada com o prognóstico, constitui uma condição determinante na decisão terapêutica.

## AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

## IV

**Suspeita clínica - Identificação**

Os sinais e sintomas da HP são inespecíficos, estão muitas vezes mascarados, sendo frequentemente interpretados como pertencendo ao quadro clínico da doença de base associada<sup>10</sup>. O diagnóstico exige, por isso, um baixo limiar de suspeita e uma abordagem sistematizada das manifestações clínicas.

Na HP devida a doença cardíaca ou pulmonar (grupos 2 e 3), a clínica é dominada pela patologia de base. Na HAP (grupo 1) a suspeita é eminentemente clínica e baseia-se na conjugação de sinais e sintomas (fadiga, dispneia, aperto torácico, síncope ou pré-síncope com o esforço), sobretudo quando em contexto de doença potencialmente associada a HAP e na ausência de patologia cardíaca esquerda ou pulmonar que, por si mesmas, justifiquem a clínica. Na HPTEC (grupo 4), a história pessoal ou familiar de tromboembolismo venoso ou de factores de risco para o mesmo, é fundamental para a suspeita clínica.

Dispneia de esforço e fadiga estão presentes na maioria dos doentes, decorrendo da incapacidade para responder ao esforço com aumento do débito cardíaco<sup>11</sup>. Dor torácica relacionada com o esforço (angina) e síncope aparecem com o desenvolvimento

de falência ventricular direita. A angina reflecte hipoperfusão miocárdica causada por sobrecarga do ventrículo direito e aumento das necessidades de oxigénio. Em alguns casos, pode ser secundária a compressão dinâmica do tronco da coronária esquerda por uma artéria pulmonar dilatada, sobretudo quando o diâmetro da artéria pulmonar é superior a 40mm. A congestão hepática passiva, por insuficiência ventricular direita, pode causar anorexia e dor no hipocôndrio direito.

O sinal mais precoce de HP é o aumento da intensidade do componente pulmonar do segundo som (S2p)<sup>13</sup>. Com o desenvolvimento de falência ventricular direita ou bloqueio de ramo direito, o desdobramento de S2 torna-se progressivamente mais amplo. Pode aparecer um sopro de ejeção sistólico ou, na doença avançada, um sopro diastólico de regurgitação pulmonar. O aparecimento de um S4 ventricular direito e de lift parasternal esquerdo ou sub-xifoideu, traduz o desenvolvimento de hipertrofia ventricular direita. A falência ventricular direita leva a hipertensão venosa sistémica que se manifesta por distensão venosa jugular patológica, hepatomegalia, pulsatilidade hepática, edemas periféricos e ascite. Podem ainda estar presentes um sopro de regurgitação tricú-

pide e um S3 ventricular direito. A cianose central só surge nas fases avançadas da doença, excepto na HP associada a shunts sistémico-pulmonares, onde pode aparecer precocemente.

A telerradiografia (Rx) do tórax e o electrocardiograma (ECG) são anormais em 80-90% dos casos e podem reforçar a suspeita clínica<sup>11,12</sup>.

Os sinais radiológicos mais comuns de HP são o alargamento das áreas correspondentes às artérias pulmonares centrais e a atenuação da rede vascular periférica, resultando em campos pulmonares oligoémicos. O alargamento do bordo direito da silhueta cardíaca traduz dilatação da aurícula direita. Nas incidências de perfil, pode observar-se diminuição do espaço retrosternal por dilatação do ventrículo direito. As alterações radiológicas descritas, embora específicas, são pouco sensíveis. A sua ausência não exclui a presença de HP e a sua presença não se correlaciona com gravidade ou prognóstico<sup>14</sup>. O Rx de tórax pode, no entanto, ajudar a determinar a etiologia, quando mostra alterações sugestivas de doença pulmonar

crónica (enfisema ou fibrose pulmonar).

A sensibilidade (55%) e especificidade (70%) do ECG são insuficientes para o recomendar como método de rastreio<sup>11</sup>. As alterações mais frequentemente encontradas são sinais de sobrecarga e/ou hipertrofia ventricular direita e dilatação auricular direita (desvio direito do eixo, R>S em V1, bloqueio completo ou incompleto de ramo direito e aumento da amplitude da onda P em DII). A presença destas alterações obriga a despistar HP. Independentemente do seu baixo valor diagnóstico, o ECG pode ter valor prognóstico, a presença de sinais de dilatação auricular direita ( $P \geq 0.25\text{mV}$ ) faz aumentar em 2.8 vezes o risco de morte aos 6 anos<sup>12</sup>.

**Detecção**

O ecocardiograma é o exame complementar de diagnóstico de eleição para a detecção de HP. É um exame não invasivo, de fácil realização, reprodutível e pouco incómodo para o doente. Permite estimar a pressão sistólica da artéria pulmonar, avaliar o tamanho das cavidades cardíacas, estudar a função ventricular e caracterizar situações que cursam com elevação das pressões nas

- O diagnóstico de HP deve ser considerado em todos os doentes com sintomas sugestivos (dispneia, fadiga, dor torácica e síncope ou pré-síncope) sem doença cárdio-respiratória que os justifique
- O ECG e o Rx do tórax são habitualmente anormais e podem reforçar a suspeita clínica; a sua normalidade não exclui, no entanto, a presença de HP

cavidades direitas (patologia valvular, doença miocárdica e pericárdica primárias, e cardiopatias congénitas). Apesar de dependente de limitações técnicas e da população estudada, é considerado um exame sensível e específico para o diagnóstico, avaliação da gravidade e prognóstico da HAP<sup>15</sup>.

#### Achados ecocardiográficos

Pressões cronicamente elevadas na circulação pulmonar condicionam dilatação das cavidades direitas, hipertrofia ventricular direita e, posteriormente, disfunção ventricular direita. O septo interventricular (SIV) pode apresentar-se aplanado, com movimento anormal ou hipertrofiado, com uma relação SIV/parede posterior > 1. O ventrículo esquerdo (VE) adquire uma forma em D, com redução dos volumes diastólicos e sistólicos, mas com função sistólica global preservada. A presença de derrame pericárdico é consequência da deficiente drenagem linfática causada pelo aumento das pressões nas cavidades direitas. O prolapso da válvula mitral está relacionado com a redução do tamanho do VE. Os folhetos da válvula mitral podem apresentar alterações morfológicas (espessamento ou calcificação), na HP associada a doença do tecido conectivo.

#### Metodologia do estudo ecocardiográfico

Pode ser sistematizada em três etapas sequenciais: **estudo do coração direito**, que consiste essencialmente na avaliação das di-

mensões das cavidades direitas, função ventricular direita e cálculo da PSAP e PAPm; **estudo do coração esquerdo** que deve incluir caracterização das estruturas valvulares, avaliação da espessura das paredes ventriculares, dimensões e morfologia das cavidades e avaliação da função ventricular (sistólica e diastólica se possível); **despiste de defeitos congénitos e doenças do pericárdio**.

Os *shunts* sistémico-pulmonares devem ser sistematicamente despistados, podendo ser útil complementar o exame com a administração de contraste endovenoso (soro fisiológico ou gelofusine agitados)<sup>16</sup> e efectuar ecocardiograma transesofágico.

#### Dimensões das Cavidades Direitas e Artéria Pulmonar

Para uma visualização completa do VD é necessário realizar múltiplas incidências, nomeadamente para-esternal (eixo longo, curto, cavidades direitas), apical de quatro cavidades e subcostal.

As dimensões das cavidades direitas podem ser estimadas de forma qualitativa. Considera-se que há dilatação do VD quando, em para-esternal eixo longo, o seu diâmetro é > 2/3 do VE e em apical de quatro cavidades quando as cavidades direitas são iguais ou superiores às esquerdas (este princípio é válido apenas quando as cavidades esquerdas são de dimensões normais; quando estão dilatadas, a relação pode estar conservada e as cavidades direitas estarem dilatadas).

A câmara de saída do VD, o tronco e ramos principais da artéria pulmonar (AP) são avaliados na janela para-esternal (eixo curto). Na presença de HP grave, o tronco da AP e seus ramos estão dilatados (diâmetro superior a 2.8cm).

#### Função Ventricular Direita

Pelas características complexas da geometria do ventrículo direito (VD), e ao contrário do que acontece na avaliação da função ventricular esquerda (FVE), os métodos padronizados internacionais para a quantificação da função ventricular direita (FVD) estão menos estabelecidos.

A determinação da fracção de ejeção (FE) pela regra de Simpson modificada não é adequada para a avaliação da FVD. O primeiro passo na avaliação da FVD é a sua análise qualitativa em normal ou ligeira, moderada ou gravemente comprometida.

O grau de *Excursão Sistólica do Anel Tricúspide* (ESAT) em direcção ao apex, permite estimar a FVD, uma excursão inferior a 1.5 cm traduz compromisso da FVD.

A avaliação por eco-Doppler tecidual (TDI) permite calcular a *Velocidade Lateral do Anel Tricúspide* (VLAT), uma velocidade inferior a 10cm/s indica FVD comprometida.

O *Índice de Tei Ventricular Direito* é outro parâmetro útil na avaliação da FVD e calcula-se através da seguinte fórmula: Tempo de contrac-

ção isovolumétrica + Tempo de relaxamento isovolumétrico/Tempo de ejeção. Quando há compromisso da FVD o tempo de ejeção está encurtado e o tempo de relaxamento isovolumétrico aumenta. Um índice de TEI superior a 0.40 indica FVD anormal.

#### Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar

A pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) é estimada através do jacto de insuficiência tricúspide (IT), presente em cerca de 75% dos doentes com HP. Na ausência de estenose pulmonar ou obstrução na câmara de saída do VD, a PSAP pode ser calculada pela equação de Bernoulli:  $PSAP = V_{max}^2 \times 4 + \text{Pressão média na Aurícula Direita (PADm)}$ <sup>17</sup>. A  $V_{max}$  é a velocidade máxima do jacto de IT obtida por *CW-Doppler* e a  $P_{mAD}$  é determinada indirectamente tendo em conta o diâmetro e variabilidade respiratória da veia cava inferior (VCI) (tabela 6).

O limite superior normal da PSAP é de 37.2mmHg. PSAP superior a 40mmHg ocorre em 6% da população com mais de 50 anos e 5% dos doentes com IMC superior a 30Kg/m<sup>2</sup>. Há uma forte correlação entre a PSAP estimada por ecocardiografia e por cateterismo direito. No entanto, o número significativo de falsos positivos obriga a confirmação do diagnóstico por cateterismo direito.

#### Avaliação do Coração esquerdo

O grau de distorção do VE provocado pela dilatação do VD pode ser quantificado atra-

Tabela 6:  
Estimativa da PADm

Diâmetro da VCI de 17-20 mm com colapso inspiratório ou redução >50% e cavidades direitas de dimensões normais	5mmHg
Diâmetro da VCI de 17-20 mm com colapso inspiratório ou redução >50% e cavidades direitas dilatadas	10mmHg-15mmHg
Diâmetro da VCI > 20 ou <25 mm sem variabilidade respiratória do seu diâmetro	15mmHg
Diâmetro da VCI ≥ 25 mm sem variabilidade respiratória do seu diâmetro.	20 mmHg

vés do Índice de Excentricidade do VE (IEVE). No eixo curto, o VE normal é redondo com diâmetros transversais e longitudinais iguais.

Na presença de dilatação do VD, o diâmetro do VE perpendicular (D1) ao septo interventricular (SIV) é menor que o diâmetro parale-

Tabela 7:  
Parâmetros recomendados na avaliação ecocardiográfica

### 1. Avaliação global

- Dimensões do VE
- Função sistólica e diastólica do VE
- Estruturas valvulares
- Presença de cardiopatia congénita (shunt sistémico-pulmonar)
- Presença e volume de derrame pericárdico

### 2. Avaliação estrutural do ventrículo direito e artéria pulmonar

- Dimensões da aurícula e ventrículo direitos
- Dimensões da artéria pulmonar e seus ramos principais

### 3. Função ventricular direita

- Avaliação qualitativa da função ventricular direita
- Índice de excentricidade do ventrículo esquerdo (IEVE)
- Índice de Tei do ventrículo direito
- Excursão sistólica do anel tricúspide (ESAT)

### 4. Determinação da PSAP

- Velocidade do jacto de insuficiência tricúspide
- Exclusão de obstáculo entre o VD e a AP
- Diâmetro da veia cava inferior e presença de colapso inspiratório
- Estimativa da PSAP

- O ecocardiograma é o meio auxiliar de diagnóstico de eleição para detecção de HP
- Ajuda mas não assegura o diagnóstico diferencial entre HP e HAP
- Deve ser complementado com injeção de contraste e com abordagem transesofágica para despiste de shunt sistémico-pulmonar
- Permite avaliar função VD e obter parâmetros de gravidade e prognóstico
- Deve integrar os exames de seguimento do doente com HAP

lo (D2). O IEVE representa a razão D2/D1, sendo considerado anormal quando > 1.2.

### Confirmação

O cateterismo cardíaco direito é obrigatório para a confirmação de HP. Faculta, além disso, um conjunto de parâmetros hemodinâmicos indispensáveis para o diagnóstico etiológico, estratificação da gravidade, definição do prognóstico e decisão terapêutica (tabela 8)<sup>18</sup>. É ainda útil na identificação, caracterização e decisão terapêutica dos *shunts* sistémico-pulmonares. Em doentes com PSAP ≤50mmHg, estimada por ecocardiografia, a realização de cateterismo direito deverá ser ponderada consoante a idade, suspeita clínica e comorbilidades. **Em nenhuma circunstância deve ser introduzido tratamento farmacológico específico para a HAP sem realização de cateterismo direito e teste de reactividade vascular aguda.**

O cateterismo direito deve ser complementado com um teste de vasoreactividade

aguda (TVRA) em todos os doentes com HP e com PECP normal. Quando esta está aumentada ou há suspeita clínica de doença veno-oclusiva ou de hemangiomas capilares pulmonares, deve ser bem ponderada a sua realização, pelo risco de desencadear um edema agudo do pulmão. Os fármacos mais utilizados no TVRA são o óxido nítrico inalado e o epoprostenol e a adenosina intravenosa (tabela 9). O iloprost inalado, embora menos referido na literatura, vem sendo cada vez mais utilizado, nomeadamente nos países germanófilos<sup>19</sup> e será incluído na lista de fármacos recomendados para o TVRA nas orientações saídas do *4th World Symposium on Pulmonary Hypertension*<sup>9</sup>. O TVRA é considerado positivo quando há uma queda da PAPm superior a 10 mmHg e para valores absolutos inferiores a 40 mmHg, desde que não haja diminuição do débito cardíaco.

### Considerações especiais

**Estudo hemodinâmico com o exercício** - é controversa a sua realização e interpre-



Tabela 8:  
Parâmetros necessários no Cateterismo Cardíaco Direito

### 1. Medidas de pressão

- Pressão Arterial Sistémica (PAS)
- Pressão média Aurícula Direita (PADm)
- Pressão Ventrículo Direito (PVD)
- Pressão Arterial Pulmonar
  - Sistólica (PSAP)
  - Média (PAPm)
  - Diastólica (PAPd)
- Pressão de Encravamento Capilar Pulmonar (PECP)\*
- Pressão Auricular Esquerda (se detectado foramen oval patente ou defeito do septo auricular)

\*ou pressão telediastólica do VE se encravamento não conseguido ou duvidoso

### 2. Amostras de sangue para oximetria

- Arterial Sistémica
- Aurícula esquerda se abordada
- Arterial Pulmonar (mistura venosa)
- Veia cava superior e inferior\*\*
- Aurícula e ventrículo direitos\*\*

\*\*quando indicadas (suspeita de *shunt* sistémico-pulmonar)

### 3. Variáveis calculadas

- Débito e Índice Cardíaco
- Resistências Vasculares Sistémicas e Pulmonares
- Gradiente transpulmonar (diferença entre PAPm e PECP)

### 4. Outros

- Teste de vasoreactividade aguda com reavaliação das variáveis referidas anteriormente (excepto situações referidas no texto)

Tabela 9:  
Fármacos utilizados no teste de vasoreactividade aguda

Fármaco	Via	Semi-vida	Dose <sup>a</sup>	Aumento <sup>b</sup>	Duração <sup>c</sup>
Epoprostenol	Intravenosa	3min	2-12 ng/Kg/min	2 ng/Kg/min	10 min
Adenosina	Intravenosa	5-10 seg	50-350 ug/Kg/min	50 ug/Kg/min	2 min
Oxido Nítrico	Inalatória	15-30seg	10-20 ppm	-	5 min
Iloprost	Inalatória	20 – 30 min	20ug	Dose única	10 min

<sup>a</sup>Dose inicial e máxima sugerida; <sup>b</sup>Aumento sequencial da dose; <sup>c</sup>Duração da administração em cada passo

tação, pela ausência de consenso quanto às modalidades e protocolos de exercício. Pode ser útil no estudo de doentes com HP “border-line” e em populações em risco<sup>18</sup>.

**Avaliação da PECP** – o valor da PECP é um dos parâmetros mais importantes a obter no cateterismo direito, porque permite distinguir entre hipertensão arterial e venosa pulmonar. Razões várias, de ordem técnica ou clínica, podem levar a resultados incorrectos. As razões de natureza técnica mais frequentes são a insuficiente ou excessiva progressão do cateter, com obtenção de PECP falsamente elevada. Deve ser prestada especial atenção à configuração da curva de pressão durante o encravamento; no caso de dúvida deve ser retirada amostra de sangue para comparação com os valores do sangue arterial. Na impossibilidade de obter uma PECP fiável deve ser avaliada a pressão telediastólica do VE por cateterismo esquerdo<sup>18</sup>.

Nos doentes com disfunção VE e suspeita de HP venosa por patologia do coração esquerdo, nomeadamente nos já medicados e controlados, com PECP no limite do normal, deve ser feito teste de sobrecarga hídrica com soro salino (500cc) e reavaliação da PECP.

**Shunts sistémico-pulmonares** – devem ser sempre considerados na programação do estudo hemodinâmico, especialmente se não foi realizado ecocardiograma trans-torácico com contraste ou transesofágico. A avaliação hemodinâmica deve incluir colheitas de sangue para estudo da SatO<sub>2</sub> nos vários locais referidos na tabela 7.

O cateterismo direito, quando realizado em centros experientes, tem morbilidade e mortalidade muito baixas, 0.3% e 0.05% respectivamente<sup>19</sup>.

### Investigação etiológica

Detectada e confirmada a HP, a avaliação subsequente tem por objectivos definir a classe clínica e a etiologia. A caracterização etiológica irá determinar o tratamento apropriado.

O ecocardiograma, decisivo na detecção da HP, permite documentar a presença de doença cardíaca esquerda, patologia valvular ou pericárdica. A HP, neste contexto, deve-se a um processo passivo de aumento de pressões nas câmaras esquerdas com subsequente aumento da pressão venosa e arterial pulmonares. O estudo da circulação

- A confirmação de HP exige a realização de cateterismo direito
- A afirmação de HAP obriga à exclusão de PECP elevada
- O TVRA é indispensável para a decisão terapêutica

- Nos doentes com HP o ecocardiograma deve avaliar sinais de doença cardíaca esquerda (incluindo função sistólica e diastólica), doença valvular e pericárdica
- O ecocardiograma com contraste (transtorácico e/ou transesofágico) deve ser realizado a todos os doentes com HP

pulmonar por cateterismo direito permite determinar o gradiente transpulmonar, pressões de enclavamento capilar pulmonar e da aurícula direita, ajudando assim a excluir HP secundária a doença cardíaca esquerda. A disfunção diastólica do VE é frequentemente sub-avaliada no ecocardiograma e muitas vezes só é documentada com a avaliação da PECP, durante o cateterismo direito, e por vezes, nos doentes compensados, só com recurso a teste de sobrecarga hídrica ou de esforço. O tratamento nestas situações é dirigido à doença subjacente.

O ecocardiograma deve ser complementado com injeção de contraste para despiste de shunts sistémico-pulmonares. Na maioria das situações, é necessário realizar o eco transesofágico para melhor caracterização do defeito intracardiaco. Na presença de *shunt*, a caracterização hemodinâmica é também fundamental para melhor definição do shunt e avaliação das pressões e resistências, dados necessários para definir a atitude terapêutica, nomeadamente a oportunidade para cirurgia de correcção.

A exclusão de HP associada a doença pulmonar e/ou hipoxemia implica estudo por

imagem (Rx de tórax, complementado se necessário por TAC) e estudo funcional respiratório (PFR) com gasometria do sangue arterial e capacidade de difusão do CO ( $DL_{\infty}$ ). Na HP sem doença pulmonar subjacente, as PFRs revelam volumes estáticos e dinâmicos normais e caracteristicamente diminuição da  $DL_{\infty}$ . Em 20% dos casos pode haver um síndrome restritivo ligeiro. A TAC torácica permite caracterizar não só o parênquima pulmonar mas também as dimensões das artérias pulmonares e das câmaras cardíacas, nomeadamente do ventrículo direito. Na suspeita de doença do interstício pulmonar a TAC deve ser realizada com técnica de alta resolução (TCAR).

Os doentes com suspeita de síndromes de hipoventilação alveolar devem ser submetidos a estudo polissonográfico. A HP associada a estes síndromes é habitualmente ligeira, não ultrapassando os 50mmHg de PSAP e melhora com a correcção/tratamento do distúrbio do sono.

A hipoxemia durante o sono é frequente nos doentes com HP pelo que todos os doentes devem fazer estudo da saturação de O<sub>2</sub> durante o sono<sup>11</sup>.

Nos doentes com doença respiratória crónica que apresentem HP desproporcionada à doença subjacente (PSAP superior a 55mmHg), deve ser equacionada outra causa adicional para a HP. Não há evidência de qualquer benefício em tratar a HP devida a doença respiratória crónica com fármacos específicos. Um trabalho recentemente publicado mostrou que a terapêutica específica pode ser prejudicial neste grupo de doentes<sup>20</sup>.

A HP devida a tromboembolismo pulmonar crónico (HPTEC) é uma situação frequente e potencialmente curável pelo que deve ser considerada em todos os doentes com HP. O risco de HPTEC após embolia pulmonar documentada é de cerca de 3.8% aos 2 anos<sup>21,22</sup>. Por este motivo está recomendada reavaliação ecocardiográfica 6 a 12 semanas após o evento inicial, nos casos de embolia pulmonar com HP na apresentação.

A cintigrafia pulmonar (CP) de ventilação/perfusão tem sensibilidade e especificidade elevadas (> 90%) para o diagnóstico de HPTEC e um exame normal exclui o diagnóstico. Com CP sugestiva ou quando subsiste alta suspeita clínica de TEP crónico, deve ser realizada Angio-TAC para melhor definição anatómica e avaliação da extensão da doença. Apesar dos avanços técnicos conseguidos com a tomografia axial computadorizada, continua a ser recomendado estudo com angiografia pulmonar clássica nos doentes com HPTEC, para uma boa caracterização anatómica, decisão de operabilidade e estratégia cirúrgica.

Na HPTEC por TEV idiopático deve ser feito despiste de trombofilia que deve incluir anticorpos anti-cardiolipina, anti-fosfolípidos e anticoagulante lúpico.

A HAP é frequente na Esclerodermia, com uma incidência de 0.61/100 doentes/ano<sup>23</sup>,

- Todos os doentes com HP devem efectuar PFR com espirometria, volumes estáticos e dinâmicos, difusão de CO e gasometria arterial.
- A todos os doentes com HP deve ser realizado estudo de imagem pulmonar (Rx de tórax, complementado por TAC se necessário) na avaliação inicial para exclusão de doença pulmonar associada.
- A TAC torácica permite caracterizar melhor o parênquima pulmonar, as dimensões das artérias pulmonares e ventrículo direito e deve incluir técnica de alta resolução na suspeita de doença do interstício pulmonar.
- O estudo do sono não está recomendado em todos os doentes com HP. Deve ser realizado somente quando há suspeita clínica de HP associada a síndromes de hipoventilação alveolar (apneia do sono / obesidade com hipoventilação).
- A todos os doentes com HP deve ser avaliada a saturação de O<sub>2</sub> durante o sono

- A avaliação analítica inicial do doente com HAP deve incluir: hemograma, bioquímica, função tiroideia, estudo imunológico (complemento, auto-anticorpos - ANA's, anti-Scl70, anti-centrómero, U1-RNP e U3-RNP) e serologias para o VIH.
- Todos os doentes com hipertensão portal e cirrose hepática, candidatos a transplante hepático, devem ser avaliados para despiste de HP.
- Nos doentes com HP de causa não esclarecida e suspeita de doença hepática crónica, a ecografia abdominal e/ou documentação de hipertensão portal deve levantar a suspeita de hipertensão portopulmonar

sobretudo na forma cutânea limitada com anticorpos anti-centrómero, na forma difusa com U3-RNP e na doença mista do tecido conjuntivo com anticorpos U1-RNP<sup>24</sup>. Na Esclerodermia a HP pode resultar de várias causas, nomeadamente de doença cardíaca esquerda e doença intersticial pulmonar, pelo que devem ser seleccionados os exames adequados para a sua caracterização (cateterismo direito, estudo de imagem e função respiratória). A associação de HP com outras doenças do tecido conjuntivo é possível, mas menos frequente.

Cerca de 0.5% dos doentes com infecção pelo VIH desenvolvem HAP<sup>25</sup>. Devem ser consideradas, no entanto, outras causas de HP frequentemente presentes neste grupo de doentes (doença respiratória crónica e tromboembolismo pulmonar).

Outras causas raras de HP (doença tiroideia, hepática, sarcoidose) devem ser equacionadas na avaliação clínica e complementar ini-

cial do doente, sempre perante um contexto clínico apropriado.

A prevalência da HP nos doentes com doença hepática crónica submetidos a transplante hepático ronda os 4%<sup>26</sup>. A história clínica e a ecografia abdominal são importantes para a confirmação da doença hepática e da hipertensão portal. O eco-doppler abdominal pode ajudar na diferenciação entre hipertensão portal passiva, secundária a falência cardíaca direita, e hipertensão portal associada a cirrose hepática ou trombose portal.

A investigação etiológica da HP deve ter sempre em consideração o quadro clínico do doente, a frequência das patologias associadas, a disponibilidade dos exames recomendados e a experiência na sua execução e interpretação. Devem ser sempre pesquisados e valorizados os sinais e sintomas de doenças potencialmente associadas a HP, que devem servir de guia para a investigação. A causa mais frequente de HP é a do-

ença do coração esquerdo, particularmente no idoso e no doente com factores de risco vascular, seguida da doença respiratória e tromboembólica crónicas. Quanto aos meios auxiliares para o diagnóstico, nomeadamente quanto aos métodos invasivos e técnicas que exigem equipamentos adequados e experiência de execução e interpretação, deve sempre ser ponderada a sua realização em centros adequadamente equipados e com experiência comprovada. O algoritmo de investigação recomendado na tabela 10 tem em conta estes pressupostos.

#### Estratificação da gravidade

O prognóstico da HP difere conforme a classe clínica, sendo pior na HAPI e na HAP associada a DTC, nomeadamente Esclerodermia, e melhor na HAP devida a shunts sistémico-pulmonares congénitos. Além da classe, há um conjunto de variáveis clínicas e laboratoriais (tabela 11) que se correlacionam com a gravidade e o prognóstico da HP. A avaliação conjunta da classe clínica e dessas múltiplas variáveis tem um valor preditivo maior que cada um dos parâmetros isoladamente<sup>27</sup> (tabela 11).

#### Classificação Funcional

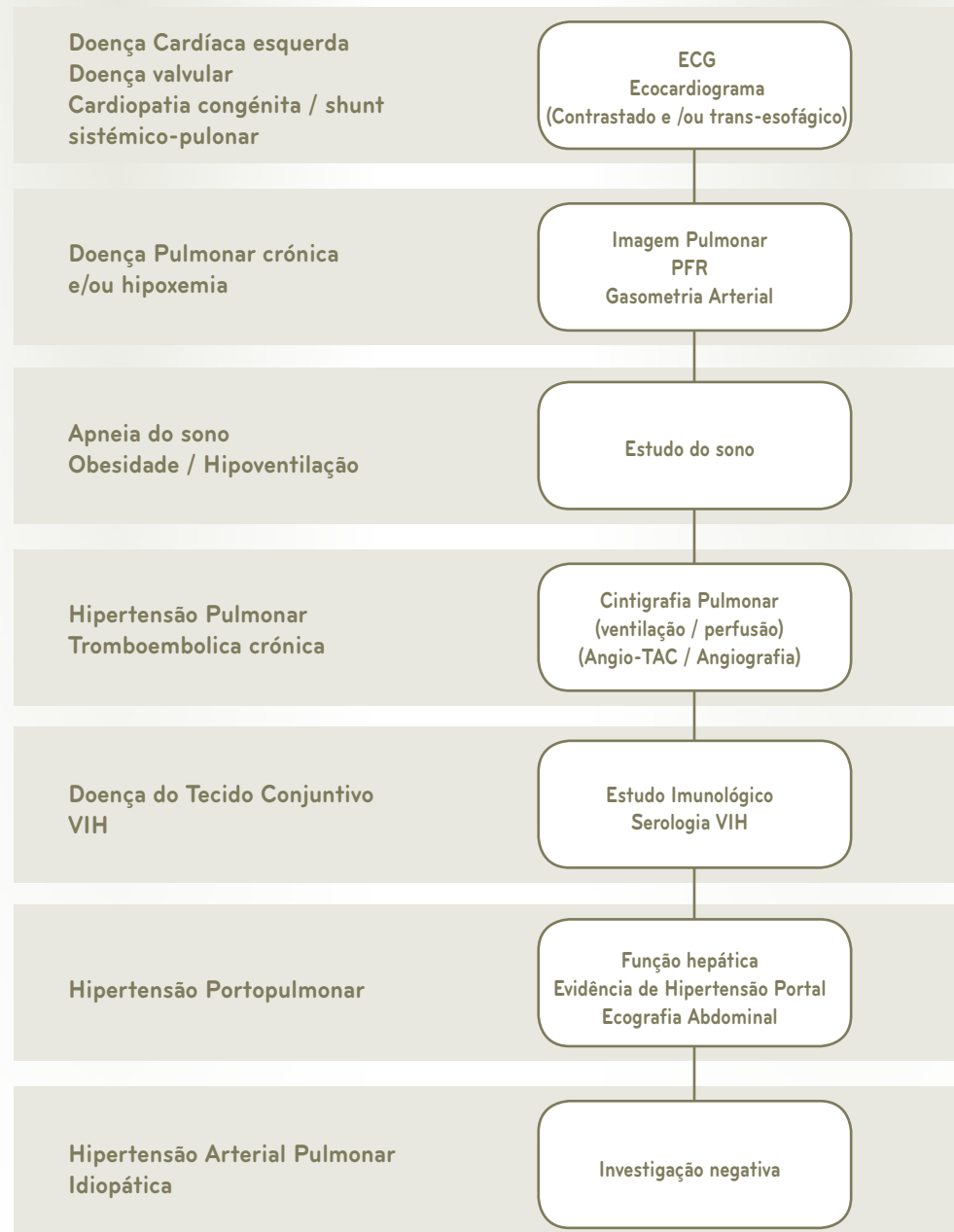
A classe funcional basal da OMS (tabela 5) possui um valor prognóstico preditivo bem definido. A presença de falência ventricular direita, antes do início da terapêutica, tem valor prognóstico preditivo negativo<sup>1,28</sup>.

#### Capacidade para o esforço

O Teste dos Seis Minutos de Marcha (TSMM) tem um valor bem estabelecido na avaliação dos doentes com HP. Os valores basais do teste correlacionam-se com a classe funcional, os parâmetros hemodinâmicos e a sobrevida<sup>29</sup>. A avaliação seriada é útil no seguimento e determinação da resposta ao tratamento<sup>5</sup>. O valor prognóstico preditivo do teste baseia-se na distância absoluta alcançada e não do aumento da distância percorrida<sup>28</sup>. Nos doentes em classe funcional III e IV, um TSMM  $\leq 250$  mts pré tratamento ou  $< 380$  mts após 3 meses de tratamento é indicador de pior prognóstico. Para distâncias percorridas superiores a 450m o teste perde sensibilidade e é, por este motivo, de menor utilidade em doentes em classe funcional I ou II. O TSMM deve ser realizado segundo normas padronizadas<sup>30</sup> e incluindo avaliação e registo da frequência cardíaca e saturação de O<sub>2</sub> mínimas e máximas, bem como da fadiga e dispneia pré e pós teste, segundo as escalas aconselhadas (Borg). Os resultados devem ser interpretados em função dos valores teóricos para o doente, tendo em atenção a idade, o peso e a altura<sup>31</sup>. Para efeitos de monitorização da eficácia terapêutica, devem ser efectuados 2 a 3 testes basais e seleccionado o melhor deles para comparação futura.

A Prova de Esforço Cardiopulmonar (PEC) é tecnicamente mais complexa. Pode ser útil em

Tabela 10:  
Algoritmo de investigação etiológica



doentes em classe I ou II em que o TSMM não é tão informativo. Um  $VO_2$  máximo  $< 10.4 \text{ ml/Kg/min}$  associa-se a pior prognóstico<sup>5</sup>.

#### Parâmetros ecocardiográficos

A função sistólica do ventrículo direito, dimensões da aurícula direita (área da AD  $> 27 \text{ cm}^2$ ), índice de excentricidade do ventrículo esquerdo ( $> 1.2$ ), Índice Tei ( $> 0.83$ ) e a presença de derrame pericárdico têm implicações prognósticas<sup>27</sup>. A PSAP não é considerada factor preditivo independente do prognóstico.

#### Parâmetros hemodinâmicos

Uma PAD  $> 12 \text{ mmHg}$  e um índice cardíaco  $< 2 \text{ l/min/m}^2$  associam-se de forma consistente com pior prognóstico<sup>1,11</sup>. Deve ser realizada reavaliação hemodinâmica após 3 a 6 meses de tratamento para avaliação da resposta, ajuste terapêutico e definição do prognóstico. Reduções da RVP inferiores a 30%, após 3 meses de tratamento, associam-se a pior prognóstico<sup>29</sup>. A heterogeneidade dos diferentes estudos não permite estabelecer limiares ou recomendações acerca do valor prognóstico destes parâmetros, de forma generalizada. Um teste de vasoreactividade positivo é um indicador de excelente prognóstico e identifica os candidatos a tratamento com altas doses de antagonistas do cálcio<sup>32</sup>.

#### Biomarcadores

Os biomarcadores humorais associados à HP, são um importante instrumento de avaliação e monitorização da disfunção ventri-

cular direita e, quando conjugados com os dados clínicos, podem evitar o uso de testes mais complexos e dispendiosos<sup>33</sup>.

O **ácido úrico** (AU) é um produto final da degradação das purinas e o seu nível traduz o grau de alteração do metabolismo oxidativo nos tecidos periféricos sujeitos a isquemia. Níveis elevados de AU no doente com HP correlacionam-se com sobrevidas curtas. Porém, a sua concentração reflecte, também, alterações na função renal e uso de diuréticos, situações que prejudicam a sua utilidade como marcador de gravidade da doença.

O **“Brain Natriuretic Peptide”** (BNP) e a sua pró-hormona NT-proBNP, são factores independentes de prognóstico de mortalidade e correlacionam-se com progressão da doença e resposta ao tratamento<sup>34</sup>. Valores de BNP  $< 180 \text{ pg/ml}$  associam-se a um claro aumento da sobrevida<sup>6</sup>. Os níveis de ambos os biomarcadores são dependentes da idade, sexo, taxa de filtração glomerular e obesidade.

Outros marcadores de lesão miocárdica têm sido estudados na HP e TEP de alto risco (troponina, *heart-type fatty acids binding protein* e *growth-differentiation factor-15*) mas a sua indicação e importância ainda não estão estabelecidas.

Tabela 11:  
Parâmetros de avaliação prognóstica

### 1. 1. Parâmetros Clínicos

- a. Classe funcional basal

### 2. Capacidade para o esforço

- a. TSMM basal  
b. TSMM após tratamento  
c. VO2 máximo

### 3. Parâmetros ecocardiográficos

- a. Derrame pericárdico  
b. Dimensão da Aurícula direita  
c. Índice de excentricidade do ventrículo esquerdo  
d. Índice de Tei ventricular direito

### 4. Parâmetros hemodinâmicos

- a. Pressão na aurícula direita (PAD)  
b. Índice Cardíaco  
c. Saturação de O<sub>2</sub> na artéria pulmonar (saturação venosa mista)  
d. Teste de vasorreatividade aguda  
e. Redução da RVP após 3 meses de tratamento

### 5. Biomarcadores

- a. BNP / NT-proBNP

- O prognóstico da HP correlaciona-se com a etiologia e com múltiplas variáveis clínicas e laboratoriais
- A classe funcional, apesar da subjectividade, permanece ainda como um bom indicador de prognóstico
- A avaliação da capacidade de exercício pelo TSMM é um bom marcador nos doentes em CF III e IV; os doentes em CF I e II devem ser avaliados com prova de esforço cardio-pulmonar
- A PSAP não se correlaciona com o prognóstico
- A dilatação da AD, a disfunção ventricular direita avaliada pelo índice de Tei, um aumento do índice de excentricidade do VE e a presença de derrame pericárdico são indicadores de mau prognóstico
- A PAD e o índice cardíaco têm valor prognóstico
- Um TVRA positivo é indicador de bom prognóstico
- O BNP / NT-proBNP correlaciona-se com o prognóstico e é um bom indicador da evolução da doença

Tabela 12:  
Estratificação da gravidade e prognóstico

Bom prognóstico	Determinantes do prognóstico	Mau prognóstico
Não	<b>Evidência clínica de insuficiência cardíaca direita</b>	Sim
Lenta	<b>Deterioração clínica</b>	<b>Rápida</b>
Não	Síncope	Sim
I ou II	CF WHO	III ou IV
> 400 mts	TSMM (conforme o teórico)	< 250 mts
Normal ou quase normal	BNP/NT-proBNP	Elevado ou a subir
Sem derrame pericárdico Sem disfunção VD	Dados ecocardiográficos	Com derrame pericárdico Com disfunção VD
PAD < 8 mmHg e IC ≥ 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	Dados hemodinâmicos	PAD > 12 mmHg ou IC ≤ 2.0 L/min/m <sup>2</sup>

Adaptado de McLaughlin & McGoon<sup>35</sup>

### Avaliação prognóstica e definição do estado do doente

No seguimento do doente com HP devem ser seleccionados e avaliados regularmente os parâmetros estratificadores de gravidade com valor prognóstico estabelecido (tabela 12).

As variáveis assinaladas devem ser interpretadas em conjunto e sempre no contexto clínico. A sua avaliação não necessita de

ser feita no mesmo momento mas deve ser realizada ao longo do seguimento para que a cada momento se possa fazer uma avaliação prognóstica do doente e os consequentes ajustes terapêuticos.

As decisões terapêuticas devem ter em conta o estado inicial do doente e a resposta ao tratamento sendo tomadas em função do estado/gravidade do doente (tabela 13).

Tabela 13:  
Estado, gravidade e atitudes

Estado	Parâmetros	Atitudes
Estável e satisfatório	Sinais de bom prognóstico	Manter terapêutica
Estável e não satisfatório	Embora estável não atingiu os objectivos de bom prognóstico	Aumentar terapêutica
Instável e em deterioração	Sinais de mau prognóstico	Atenção imediata e aumento da terapêutica

Os doentes instáveis e em deterioração clínica exigem atitudes terapêuticas prontas e devem ser orientados de imediato para um centro de referência em HP, com experiência no uso de todos os fármacos para a HP, incluindo prostanóides endovenosos. Os sinais de deterioração clínica são: aparecimento ou agravamento de edemas dos membros inferiores, exigindo

reforço dos diuréticos; aparecimento de novo ou aumento da frequência/gravidade de episódios de angina; ocorrência de novo ou aumento da frequência de episódios sincopais.

O doente estável mas em estado não satisfatório deve ser referenciado o mais rapidamente possível para uma consulta especializada de HP.

## V

### RASTREIO

#### Genético

A frequência mínima estimada da HAP Familiar é de 5 a 10%. O risco de HAPF é determinado por mutações na superfamília dos receptores TGF $\beta$ , principalmente no gene codificador do receptor tipo II, BMPRII. As mutações do receptor tipo I, ALK-1, são raras e encontram-se em doentes com manifestações clínicas do síndrome de telangiectasia hemorrágica hereditária. Têm sido encontradas alterações genéticas em casos esporádicos de HAPI. Os testes genéticos podem estar indicados na HAPF, após aconselhamento genético, para determinação do risco individual e planeamento familiar. Está indicada monitorização clínica dos familiares em risco para detecção e tratamento precoces<sup>27</sup>.

Aos familiares de primeiro grau de doentes com HAPI deve ser fornecida informação acerca da base genética da doença e do baixo risco (<5%) de a virem a desenvolver<sup>27</sup>.

#### HAP associada

Nas doenças em que HAP é uma complicação conhecida (HAP associada), a avaliação clínica regular deve incluir pesquisa de sinais e sintomas sugestivos de HP. Nalgumas, pelo alto risco, está indicado o rastreio com ETT e PFR com DL<sub>CO</sub>. Deve ser realizado cateterismo direito, para confirmação, quando se detecta por ecocardiografia uma

PSAP > 50mmHg. Em doentes com PSAP > 35mmHg e  $\leq$ 50mmHg a decisão de realizar cateterismo direito deverá deve ser individualizada e ter em conta outros factores (sintomas, idade, biótipo e comorbilidades).

#### Doença do Tecido Conjuntivo (DTC)

A HAP é uma complicação frequente da Esclerodermia pelo que alguns autores recomendam o rastreio anual com ecocardiograma e provas funcionais respiratórias com difusão de CO (DL<sub>CO</sub>). Nas outras doenças do tecido conjuntivo o rastreio só está recomendado na presença de sintomas<sup>27</sup>.

#### Hipertensão Portopulmonar (HTPP)

A prevalência de HTPP em doentes candidatos a transplante hepático é de cerca de 4%, pelo que deve ser feito rastreio com ecocardiograma a todos os doentes com cirrose hepática e hipertensão portal candidatos a transplante hepático<sup>26</sup>.

#### Anemias hemolíticas

A HAP vem sendo referida cada vez mais frequentemente como doença associada a anemias hemolíticas congénitas, drepanocitose e talassémias. Não há ainda evidência que suporte o rastreio de HAP neste grupo de doentes. Deve ser ponderado o despiste com ecocardiograma e provas funcionais respiratórias com difusão de CO (DLCO) nos doentes sintomáticos.

## Infecção VIH

A HAP é uma complicação rara nos doentes infectados com o VIH (0.5%)<sup>36</sup> pelo que não está indicado o rastreio no doente assintomático. Na presença de sintomas sugestivos deve ser realizado ecocardiograma e provas funcionais respiratórias com difusão de CO (DL<sub>CO</sub>).

## Tromboembolismo pulmonar crónico

A hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) é uma complicação relativamente frequente do tromboembolismo venoso (3.8% aos 2 anos)<sup>21</sup>. O risco é maior na embolia pulmonar aguda com hipertensão pulmonar. Estes doentes devem repetir ecocardiograma 6 a 12 semanas após o evento inicial, complementado com cintigrafia e angioTAC pulmonar quando há persistência de sintomas ou HP<sup>22</sup>.

- Não está indicado o rastreio genético aos familiares de doentes com HAPI ou HAPF
- Nas doenças com risco para HAP devem ser pesquisados activamente sinais e sintomas sugestivos de HP e só nesse caso se deve prosseguir o despiste com ecocardiograma e PFR com DL<sub>CO</sub>
- Aos doentes com história de TEP agudo com HP deve ser efectuada reavaliação com ETT 6 a 12 semanas após o evento inicial
- Deve ser feito rastreio de HP aos doentes com doença hepática crónica com indicação para transplante hepático
- É controverso o rastreio de HP nos doentes com DTC assintomáticos

# VI

## TRATAMENTO

### Medidas gerais

Estão identificadas várias circunstâncias e agentes externos que podem influenciar negativamente o prognóstico dos doentes com HAP. As medidas gerais do tratamento da HAP contemplam estratégias que visam diminuir o impacto nocivo desses factores externos na evolução da doença.

#### 1. Actividade Física

A actividade física, necessária à promoção da saúde cardiovascular, pode agravar a HAP e provocar sintomas graves como dor torácica e síncope. Deve ser evitada toda a actividade física ou outras situações que agravem a sintomatologia (viagens para grandes altitudes, temperaturas muito elevadas). Está contra-indicada a actividade física que possa aumentar de forma abrupta a pressão intra-torácica ou o trabalho cardíaco, como levantar pesos e arrastar objectos pesados.

#### 2. Gravidez, contracepção e terapêutica hormonal de substituição

O risco de morte materna em grávidas com HAP é de 30 a 50% e alguns dos fármacos utilizados no tratamento da HAP podem ser teratogéneos<sup>38</sup>. Em caso de gravidez, a doente deve ser informada dos riscos e discutida a interrupção voluntária da gravidez. Se a decisão for de prosseguir, devem ser usadas as terapêuticas menos tóxicas para

o feto, programada cesariana electiva e seguimento conjunto pela equipa obstétrica e de HP. Os contraceptivos que contêm estrogénios aumentam o risco de TEV. Os métodos de barreira não são completamente seguros, por isso não devem ser usados como único método anticoncepcional. A colocação de dispositivos intra-uterinos pode despertar crises vaso-vagais, geralmente mal toleradas pela doente com HP. As preparações contendo unicamente progesterona são seguras e não têm os inconvenientes dos estrogénios. Não há evidência para avaliar a segurança da terapêutica hormonal de substituição na mulher pós-menopausa. Nos casos de sintomas intoleráveis pode ponderar-se o seu tratamento, desde que em conjunto com a anticoagulação oral.

#### 3. Viagens

Não há estudos que ajudem a determinar a necessidade de suplementos de O<sub>2</sub> durante as viagens longas de avião em doentes com HP. Os efeitos fisiológicos conhecidos da hipóxia aconselham a que se faça suplementação aos doentes em CF III e IV e naqueles com saturação basal < 92%. Um fluxo de 2 l/min será suficiente para colocar a FiO<sub>2</sub> nos valores observados ao nível do mar. Do mesmo modo estes doentes não devem viajar sem suplemento de O<sub>2</sub> para altitudes acima dos 1500 a 2000 metros. Os doentes devem viajar com informação escrita porme-

norizada da sua doença, medicação, cuidados especiais e informação dos centros a contactar em caso de necessidade.

#### 4. Suporte psicológico

A maioria dos doentes com HP desenvolve síndromes ansiosos e/ou depressivos agravando a sua qualidade de vida. Sempre que se justifique, devem ser orientados para apoio psicológico/psiquiátrico especializado. A informação a fornecer ao doente com HP envolve múltiplos aspectos, muitos deles não médicos, pelo que é de toda a utilidade orientar o doente para grupos/associações de doentes organizados.

#### 5. Infecções

Não existe informação sobre o risco específico das infecções em doentes com HAP. Esta doença cursa com compromisso da função cardíaca e respiratória, sendo por isso de prever um risco semelhante ao dos doentes com insuficiência cardíaca esquerda ou doença pulmonar. Na prevenção das infecções, deve seguir-se o recomendado para estas situações, incluindo vacinação anti-gripal e anti-pneumocócica.

#### 6. Cirurgia electiva

A cirurgia electiva tem um risco aumentado nos doentes com HP. A hipotensão e a hipovolémia são mal toleradas e a escolha da técnica anestésica deve ter em conta este facto. Os doentes controlados com terapêutica oral podem ter necessidade de passar à via intravenosa ou inalatória, enquanto não

tiverem a via digestiva disponível. As intervenções devem ser efectuadas em centros e por equipas com experiência nesta área.

#### 7. Medicacões concomitantes

Há um risco potencial de interacções medicamentosas nos doentes com HP. Os inibidores do citocromo CYP3A4, tais como o ketoconazol e a ciclosporina, aumentam os níveis plasmáticos dos antagonistas dos receptores da endotelina (ARE), bosentan e sitaxsentan, estando por isso contraindicada a administração conjunta destas drogas. A co-administração de bosentan e gliburide, um antidiabético oral, está também contraindicada. O sitaxsentan inibe o CYP2C9 pelo que a co-administração com varfarina obriga a uma redução na dose do anticoagulante. O sildenafil é um substrato para o CYP3A4 e os seus níveis estão aumentados quando co-administrado com inibidores daquela enzima (eritromicina, ketoconazol, cimetidina e os inibidores das proteases do VIH ritanovir e saquinovir). Os nitratos estão contraindicados nos doentes medicados com inibidores da 5-fosfodiaterase. A administração conjunta de fármacos específicos para a HAP e de drogas anti-hipertensoras, como os bloqueadores beta e IECAs, deve ser muito bem ponderada pelos riscos de hipotensão.

#### Terapêutica de suporte

##### 1. Anticoagulação oral

Devido à baixa reserva cardíaca dos doentes com HP, um pequeno evento tromboembó-

lico pode ter efeitos devastadores. Estes doentes apresentam um risco tromboembólico elevado devido à dilatação das câmaras cardíacas direitas, à eritrocitose secundária à hipoxemia, à diminuição da actividade física global e à implantação de cateteres vasculares. Está demonstrado o benefício da hipocoagulação crónica na sobrevida dos doentes com HAPI<sup>40,41</sup> sendo aconselhável a hipocoagulação crónica, na ausência de contra-indicação formal. O INR recomendado é de 1.5 a 2.5. A hipocoagulação deve ser suspensa cinco dias antes de qualquer procedimento invasivo, estando recomendado nos doentes com risco aumentado de trombose ou história de HPTEC, a hipocoagulação com heparinas de baixo peso molecular durante o período de suspensão dos ACO.

##### 2. Diuréticos

Os sintomas e sinais de insuficiência cardíaca direita devem ser controlados com diuréticos, evitando reduções demasiado rápidas ou exageradas da volémia. Deve ser feito um controle regular do peso do doente, da função renal e do ionograma.

##### 3. Oxigénio

A hipoxemia é um potente vasoconstritor pulmonar que pode agravar a HP. A saturação de oxigénio no sangue arterial deve ser mantida em valores iguais ou superiores a 90% em repouso e durante o esforço ou outras situações que possam determinar redução

da SatO<sub>2</sub>. A hipoxemia nocturna é frequente nos doentes com HAP, sobretudo nos que apresentam disfunção ventricular direita mais grave, e não tem necessariamente relação com a dessaturação de esforço. A suplementação com O<sub>2</sub> não deve interferir de forma negativa nas actividades do doente pelo que devem ser fornecidas fontes móveis de oxigénio (O<sub>2</sub> líquido) quando necessária suplementação durante o exercício.

##### 4. Digoxina

Há evidência de melhoria do débito cardíaco com a administração aguda de digoxina no doente com HP e disfunção ventricular direita<sup>42</sup>; a sua eficácia quando administrada a longo prazo não está estudada. Poderá estar indicada nos doentes com taquiarritmias supraventriculares, pelo seu efeito cronotrópico negativo.

##### 5. Reabilitação supervisionada

Um trabalho recentemente publicado demonstrou uma melhoria da capacidade para o exercício em doentes com HAP que frequentaram um programa de reabilitação muscular supervisionada<sup>43</sup>. São necessários mais estudos para que se possa fazer uma recomendação formal nesta área, mas há cada vez mais evidência de que estes doentes perdem a massa muscular com a progressão da doença o que pode ser evitado com programas de reabilitação muscular apropriados.



**Recomenda-se em todos os doentes com HAP:**

- Evitar esforços e situações que provoquem sintomas
- Quando controlado, fazer exercício físico aeróbico regular e progressivo, limitado pelos sintomas
- Vacinação anti-pneumocócica e anti-influenza
- Uso de diuréticos para controlo dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca direita
- Estudo de oximetria de esforço e nocturna
- OLD quando saturação de oxigénio no sangue arterial inferior a 90%.
- Suplemento de O<sub>2</sub> durante as viagens de avião aos doentes com SatO<sub>2</sub> no limite do normal e aumento da FiO<sub>2</sub> nos em OLD
- Hipocoagulação se não houver contra-indicações (INR recomendado: 1.5-2.5)

**Na mulher com HAP em idade fértil e sexualmente activa recomenda-se:**

- Frequência de consulta especializada de planeamento familiar
- Contraceção eficaz sem estrogénios
- Interrupção da gravidez durante o primeiro trimestre

**Tratamento Específico**

A HAP é uma doença crónica, progressiva e incurável. Nos últimos 10 anos verificou-se contudo uma grande evolução na compreensão dos mecanismos da lesão vascular pulmonar e descoberta de fármacos que vieram permitir melhorar significativamente o prognóstico da doença. Recomendações baseadas na evidência, elaboradas por várias sociedades científicas internacionais, definem hoje o tratamento padrão da HAP<sup>9,27,44,45</sup>. Essas recomendações aconselham ainda ao investimento na detecção e início da terapêutica precoces, ao tratamento destes doentes em centros especializa-

dos e à definição de objectivos do tratamento, bem como monitorização apertada dos seus resultados. Os doentes com HAP que não recebem a terapêutica adequada têm uma má qualidade de vida e mortalidade elevada, comparáveis às provocadas pelas neoplasias malignas. Os doentes com HAP, tal como qualquer outro grupo de doentes, devem ter acesso em tempo útil a cuidados de saúde diferenciados e às terapêuticas recomendadas, desde que prescritas segundo as recomendações aprovadas.

O tratamento da HAP com fármacos vasoactivos tem como objectivos: **1. alívio dos sintomas, 2. melhoria da tolerância ao**

**esforço físico, 3. aumento da sobrevida e 4. melhoria da qualidade de vida.** A terapêutica disponível para o tratamento da HAP compreende dois grupos distintos de fármacos: 1. Inibidores dos canais de cálcio e 2. Fármacos vasoactivos específicos.

**1. Inibidores dos canais de cálcio**

O tratamento a longo prazo com altas doses de antagonistas dos canais de cálcio (ACC) parece ser eficaz num pequeno grupo de doentes com HAPI. Numa análise retrospectiva de 557 doentes, Sitbon e colaboradores<sup>46,47</sup>, encontraram 70 (12.6%) doentes que responderam positivamente ao TVRA; destes só 38 (6.8%) mantiveram resposta sustentada aos 12 meses de tratamento com ACC. Foi considerada resposta sustentada a melhoria clínica, passagem para CF I ou II, hemodinâmica e a manutenção dos valores conseguidos no TVRA, sem necessidade de associação de terapêutica específica. Este grupo de doentes tinha apresentado a resposta positiva mais pronunciada

no TVRA, atingindo uma PAPm de 33±8 mmHg. O Diltiazem (240 a 720 mg por dia), a Nifedipina (120 a 240 mg por dia) e a Amlodipina (até 20 mg por dia) têm sido os ACC mais utilizados. O Verapamil não está recomendado devido ao seu potencial efeito inotrópico negativo. A selecção do ACC deve ter em conta a frequência cardíaca, diltiazem nos doentes com taquicardia e nifedipina ou amlodipina nos doentes com tendência à bradicardia. Deve iniciar-se o tratamento pelas doses mais baixas e subir gradualmente até à dose máxima tolerada. A hipotensão e os edemas periféricos são os efeitos laterais mais frequentes e limitantes da dose. Os ACC só devem ser introduzidos após TVRA e apenas quando este é positivo. O doente deve ser seguido regularmente e avaliada a resposta à terapêutica, incluindo hemodinâmica, aos 3 a 6 meses. Se não são atingidos os objectivos do tratamento, CF I ou II e melhoria hemodinâmica significativa, devem ser acrescentados fármacos vasoactivos específicos.

- Os ACC devem ser utilizados unicamente nos doentes que foram submetidos a cateterismo direito e apresentem um TRVA positivo
- Deve ser confirmada a resposta aos ACC em reavaliação clínica e hemodinâmica aos 3 a 6 meses de tratamento
- Só os doentes que apresentem resposta clínica e hemodinâmica sustentada devem manter a monoterapia com ACC

Os ACC só estão indicados na HAPI, Familiar ou associada ao uso de anorexiantes. Nas outras classes clínicas, nomeadamente nas DTC48 e DCC, mesmo com TVRA positivo, não há evidência de benefício e podem ser mal tolerados.

## 2. Fármacos vasoativos específicos

A sobrevida dos doentes com HAP está directamente relacionada com a classe funcional da OMS, capacidade para o esforço físico e parâmetros hemodinâmicos. A maioria dos fármacos vasoativos específicos para a HAP (a tabela 14 mostra os disponíveis em Portugal e os seus custos médios diários, calculados para um adulto com peso de 60Kg), quando usados em monoterapia, tem eficácia demonstrada, naqueles parâmetros, em estudos randomizados e controlados.

Os estudos comparativos disponíveis, entre fármacos ou classes de fármacos, são poucos e com pequeno número de doentes. Tal como nas outras doenças raras, os centros especializados no tratamento da HAP trabalham no desenvolvimento de novos fármacos e terapêuticas, promovendo e participando em estudos com endpoints bem definidos, e, nos dias de hoje, testando sobretudo os efeitos das associações dos fármacos disponíveis, terapêutica combinada.

Seguindo as recomendações de peritos publicada<sup>9,27,44,45</sup> e suportados nos estudos randomizados controlados duplamente cegos e em estudos abertos de análise de sobrevida publicados até à data, decidimos estabelecer quatro níveis de recomendações de utilização dos fármacos disponíveis em Portugal.

**1. Indicado** – Indicação estabelecida nas recomendações internacionais e aprovada pelas agências reguladoras;

**2. Aceitável** – Considerados pelos peritos como adequado, com base num pequeno número de casos publicados, mas com necessidade de se produzirem mais referências;

**3. Experimental** – Indicação não reconhecida nem validada pela comunidade científica, podendo ser considerada em ensaios clínicos bem desenhados e aprovados;

**4. Não recomendado** – Indicação não reconhecida nem validada pela comunidade científica pelo que é considerada má prática.

### 2.1. Prostanoides

A prostaciclina é um potente vasodilatador com propriedades antitrombóticas, antiproliferativas e anti-inflamatórias<sup>49</sup>. A lesão vascular da HAP é provocada pela proliferação da célula endotelial e muscular lisa dos pequenos vasos pulmonares e caracteriza-se por vasoconstrição, trombose e proliferação

vascular (lesões plexiformes). A prostaciclina é um dos mediadores envolvidos neste processo e o seu défice parece estar associado a vasoconstrição, trombose e proliferação vascular.

O epoprostenol, iloprost e treprostinil são análogos da prostaciclina e podem ser administrados em perfusão endovenosa contínua, por nebulização ou por via subcutânea. O epoprostenol é o único prostanóide que demonstrou melhorar significativamente a sobrevida de doentes com HAPI num estudo prospectivo randomizado e a sua eficácia em tratamentos longos foi demonstrada em dois estudos observacionais recentes<sup>50,51</sup>. É o prostanóide com mais doentes tratados nos EUA e na Europa, mas não está disponível em Portugal. Em solução é quimicamente instável e tem semivida curta, ao contrário dos restantes prostanoides que são quimicamente estáveis e apresentam semividas plasmáticas mais longas (tabela 15).

Tabela 14:  
Fármacos vasoativos específicos disponíveis em Portugal

Classificação	Nome	Via de Administração	Custo Médio Diário*
Prostanoides	Iloprost	inalatória	157.5 euros
	Treprostinil	endovenosa subcutânea e endovenosa	380 euros (3ng/Kg/min) 320 euros (25ng/Kg/min)
Antagonistas dos receptores da endotelina	Bosentan 62,5mg	oral	96,9 euros
	Bosentan 125mg	oral	99,4 euros
	Sitaxsentan 100mg	oral	99,4 euros
	Ambrisentan 5mg	oral	94,5 euros
	Ambrisentan 10mg	oral	189 euros
Inibidores da 5' fosfodiesterase	Sildenafil 60 a 240mg	oral	17.7 – 70.7 euros

\*preços fornecidos pelos Serviços Farmacêuticos de um Hospital do SNS em Julho de 2009

Tabela 15:  
Diferenças entre alguns prostanoides

	Nome comercial	Via de administração	Estabilidade	Semivida Plasmática
<b>Epoprostenol</b>	Não disponível	Perfusão contínua ev	12 a 24 horas	< 3 a 5 minutos
<b>Iloprost</b>	Ventavis®	Nebulização	Estável	~ 30 minutos
	Ilomedin®	Perfusão contínua ev	Estável	
<b>Treprostinil</b>	Remodulin®	Perfusão contínua sc ou ev	Estável	≤ 4,5 horas

A eficácia do Iloprost administrado de forma intermitente por via inalatória no tratamento da HAP ficou demonstrada num estudo multicêntrico randomizado controlado duplamente cego<sup>52</sup>. Sendo um prostanóide com maior estabilidade que o epoprostenol, o que evita a necessidade de preparação diária da solução, e maior semivida, passou a ser utilizado em perfusão contínua havendo hoje evidência suficiente para a sua recomendação em doentes em classe IV<sup>53</sup>.

A eficácia do treprostinil ficou demonstrada no maior estudo multicêntrico randomizado, duplamente cego realizado nesta área<sup>54</sup>. Estudos observacionais e retrospectivos recentes sugerem melhoria clínica e vantagem na sobrevida com administração de treprostinil por via subcutânea<sup>55,56</sup>. Estão a decorrer estudos de avaliação de eficácia e segurança do treprostinil em perfusão endovenosa, por inalação e por via oral. Está disponível para administração em perfusão contínua por via subcutânea ou endovenosa.

As doses de prostanóides devem ser reguladas em crescendo. Não existe um limite superior de dose bem definido, sendo esta para cada doente limitada pelos efeitos secundários (cefaleias, náuseas, vômitos, dores mandibulares e nos membros inferiores). Os doentes têm que ser capazes de lidar com nebulizações frequentes e com os

dispositivos da perfusão contínua. Nos doentes com catéter venoso central existe risco de infecção local e sépsis. Além do critério clínico, pesam na decisão sobre a forma de administração dos prostanóides, a complexidade dos sistemas de administração, aceitabilidade do doente e a sua condição sócio-familiar.

O aumento gradual, ao longo de semanas, da dose dos prostanóides administrados por via endovenosa ou subcutânea, favorece as alterações individuais adaptativas com vantagens hemodinâmicas e melhor controle dos efeitos secundários sistémicos. Recomendam-se as dosagens seguintes:

- ⇒ Iloprost inalado – 20 µg - 6 a 9 inalações por dia
- ⇒ Iloprost endovenoso – Dose inicial de 0,5 ng/Kg/min. Titular a dose ao longo de semanas conforme os objectivos clínicos e os efeitos secundários até à dose mínima eficaz (geralmente ≈ 3 ng/Kg/min)
- ⇒ Treprostinil subcutâneo (ou endovenoso) – Dose inicial de 1,25 ng/Kg/min (se efeitos secundários sistémicos reduzir para 0,65 ng/Kg/min.); nas primeiras 4 semanas aumentar < 1,25 ng/Kg/min.; depois aumentar 2,5 ng/Kg/min. Existe pouca experiência com doses superiores a 40 ng/Kg/min.

## 2.2. Antagonistas dos receptores da endotelina 1

A endotelina 1 (ET-1) é um potente vasoconstritor que induz proliferação das células endoteliais e musculares lisas da parede vascular pulmonar. Os doentes com HAP apresentam níveis aumentados de ET-1 e quanto mais elevados forem esses níveis, maior é a gravidade da doença e menor a sobrevida<sup>57</sup>. São conhecidos dois tipos de receptores da ET-1: **os receptores A (ET<sub>A</sub>)**, os principais responsáveis pela vasoconstrição, e **os receptores B (ET<sub>B</sub>)**, que promovem

a remoção da ET-1 da circulação e podem favorecer a vasodilatação. O Bosentan, antagonista não selectivo dos receptores A e B da ET-1, o Sitaxsentan, antagonista selectivo dos receptores A da ET-1, e o Ambrisentan, antagonista com selectividade preferencial para os receptores A da ET-1, são os ARE disponíveis em Portugal. Os três fármacos são administrados por via oral e demonstraram ser eficazes no tratamento da HAP em vários estudos randomizados e não randomizados com endpoints clínicos e hemodinâmicos. O Bosentan foi o primeiro fármaco deste grupo e é o que tem maior número

### Recomendação

Tabela 16:  
Indicações dos prostanóides no tratamento da HAP em Portugal

Nível recomendação	Iloprost e.v.	Treprostinil s.c. (ou e.v.)	Iloprost inalado
<b>Indicado</b>	HAPI; HAPF; HAPDTC; HAP associada a fármacos ou tóxicos <b>CF III ou IV</b>	HAPI; HAPF; HAPDTC; HAP associada a fármacos ou tóxicos <b>CF III ou IV</b>	HAPI; HAPF; HAPDTC; HAP associada a fármacos ou tóxicos <b>CF III</b>
<b>Aceitável</b>	HAP em cardiopatias congénitas e VIH; HPTEC não cirúrgica ou c/ HP residual após cirurgia; HTPP em candidatos a TH <b>CF III ou IV</b>	HAP em cardiopatias congénitas e VIH; HPTEC não cirúrgica ou c/ HP residual após cirurgia; HTPP em candidatos a TH <b>CF III ou IV</b>	HAP em cardiopatias congénitas e VIH; HPTEC não cirúrgica ou c/ HP residual após cirurgia; <b>CF III</b> Qualquer HAP em <b>CF IV</b> HTPP
Experimental	Doença veno-oclusiva e hemangiomas capilares pulmonares <sup>a</sup>		
<b>Não recomendado</b>	Qualquer HP em CF I e II HP associada a cardiopatia esquerda HP associada a doenças respiratórias		

<sup>a</sup>Apenas em centros especializados e enquanto aguarda transplante pulmonar. Risco de edema agudo do pulmão.

de estudos e de doentes tratados. É o único com estudos de segurança a longo prazo<sup>58</sup> e tem estudos dirigidos e comprovando eficácia em vários subgrupos de HAP do Grupo 1 e 4<sup>59,60,61,62,63,64</sup> e em todas as idades, incluindo crianças. É o único aprovado em pediatria<sup>65</sup>. É ainda o único ARE com ECR comprovando a eficácia em doentes em CF II<sup>66</sup>. O Sitaxsentan<sup>67,68</sup> e o Ambrisentan<sup>69,70</sup> foram também estudados em ECR que comprovaram eficácia mantida a longo prazo em doentes com HAPI e HAP associada a DTC. Nos estudos com o Sitaxsentan foram ainda incluídos um pequeno número de doentes com DCC e nos do Ambrisentan foi incluído um pequeno número de doentes com HAP associada à infecção pelo VIH. Está em curso a avaliação do perfil de segurança de ambos. Naqueles estudos houve uma menor incidência de hepatotoxicidade de ambos em relação ao Bosentan, contudo todos eles podem ter toxicidade hepática pelo que estão contra-indicados em doentes com doença hepática moderada a grave. É recomendada vigilância da função hepática e doseamento das transaminases mensalmente durante o tratamento com os ARE, devendo ser reduzida a dose ou interrompido o tratamento no caso de surgirem alterações. As elevações das transaminases até três vezes o normal (8% dos casos) são reversíveis. O risco de hepatotoxicidade está aumentado quando usados associados à glibenclamida. Interação com os contraceptivos orais, reduzindo a sua eficácia, e têm efeitos teratogéneos

pelo que estão contra-indicados na gravidez, devendo esta ser excluída antes do início do tratamento. O Sitaxsentan interfere com o metabolismo dos anticoagulantes orais provocando alongamento dos tempos de coagulação, obrigando a redução significativa das doses do anticoagulante e controle apertado do INR nos primeiros meses de tratamento. O Bosentan é administrado por via oral, no primeiro mês na dose de 62,5 mg de 12 em 12 horas, passando a 125 mg de 12 em 12 horas se não surgir alteração da bioquímica hepática. A dose recomendada para o Sitaxsentan e Ambrisentan é de 100 e 5 mg, respectivamente, por dia em toma única diária, ambos administrados por via oral.

### 2.3. Inibidores da 5' fosfodiesterase

As fosfodiesterases são enzimas que inativam a guanosina monofosfato cíclica (cGMP) que serve de segundo mensageiro do óxido nítrico. Os inibidores selectivos da fosfodiesterase do tipo 5 aumentam os níveis de cGMP, promovendo a vasodilatação mediada pelo óxido nítrico. A eficácia do Sildenafil foi confirmada num estudo randomizado<sup>71</sup>, tendo-se verificado, num estudo observacional aberto, a manutenção da sua eficácia a longo prazo<sup>72</sup>. As doses utilizadas no primeiro estudo foram de 20, 40 e 80 mg, tendo-se verificado melhoria da capacidade para o exercício com todas as dosagens, mas só a dose de 80 mg foi eficaz na melhoria dos parâmetros hemodinâmicos. É um fármaco bem tolerado e que não obriga a monitoriza-

## Recomendações

Tabela 17:  
Indicações dos ARE no tratamento da HAP em Portugal

Nível recomendação	Bosentan oral (Tracleer®)	Sitaxsentan oral (Thelin®)	Ambrisentan oral (Volibris®)
<b>Indicado</b>	HAPI; HAPF; HAP associada: a fármacos ou tóxicos; Doença do Tecido Conjuntivo; Cardiopatias congénitas; Infecção VIH; HPTC <b>CF II ou III</b>	HAPI; HAPF; HAP associada: a fármacos ou tóxicos; Doença do Tecido Conjuntivo sem úlceras cutâneas; <b>CF III</b>	HAPI; HAPF; HAP associada: a fármacos ou tóxicos; Doença do Tecido Conjuntivo sem úlceras cutâneas; <b>CF II ou III</b>
<b>Aceitável</b>	Qualquer HAP em <b>CF IV</b>	HAPI; HAPF; HAP associada: a fármacos ou tóxicos; Doença do Tecido Conjuntivo sem úlceras cutâneas; <b>CF II</b> HAPI; HAPF; HAP associada: a fármacos ou tóxicos; Doença do Tecido Conjuntivo sem úlceras cutâneas; <b>CF IV</b>	HAPI; HAPF; HAP associada: a fármacos ou tóxicos; Doença do Tecido Conjuntivo sem úlceras cutâneas; <b>CF IV</b>
<b>Experimental</b>	Doença veno-oclusiva e hemangiomas capilares pulmonares <sup>a</sup> HTPP Child A e B HP desproporcionada (PAPm > 40 mmHg) na fibrose pulmonar HP associada a cardiopatia esquerda, viabilidade p/ transplante cardíaco e peri-operatório de cirurgia cardíaca		
<b>Não recomendado</b>	Qualquer HAP em <b>CF I</b> HP associada a cardiopatia esquerda HP associada a doenças respiratórias c/ PAPm < 40 mmHg HTPP Child C	Qualquer HAP em <b>CF I</b> HP associada a cardiopatia esquerda HP associada a doenças respiratórias c/ PAPm < 40 mmHg HTPP Child C	Qualquer HAP em <b>CF I</b> HP associada a cardiopatia esquerda HP associada a doenças respiratórias c/ PAPm < 40 mmHg HTPP Child C

<sup>a</sup>Apenas em centros especializados e enquanto aguarda transplante pulmonar. Risco de edema agudo do pulmão.

ção de dados laboratoriais, sendo os efeitos secundários mais frequentes as cefaleias e a dispepsia e mais raramente hipotensão e alterações da visão e percepção da cor, quando administrado em doses altas. A as-

sociação ao tratamento com nitratos pode provocar hipotensão grave.

A dose inicial recomendada é de 20 mg de 8 em 8 horas por via oral.

## Recomendações

Tabela 18:  
Indicações dos inibidores da 5' fosfodiesterase no tratamento da HAP em Portugal

Nível recomendação	Sildenafil oral (Revatio®)
<b>Indicado</b>	HAPI; HAPF; HAP associada: a fármacos ou tóxicos; Doença do Tecido Conjuntivo sem úlceras cutâneas; em <b>CF III</b>
<b>Aceitável</b>	HAPI; HAPF; HAP associada: a fármacos ou tóxicos; Doença do Tecido Conjuntivo sem úlceras cutâneas; <b>CF II</b> HAP em VIH; HPTEC não cirúrgica ou c/ HP residual após cirurgia em <b>CF II e III</b> Qualquer HP em <b>CF IV</b>
<b>Experimental</b>	Doença veno-oclusiva e hemangiomas capilar pulmonar <sup>a</sup> HTPP HP desproporcionada (PAPm > 40 mmHg) na fibrose pulmonar e DPOC HP secundária a cardiopatia esquerda, viabilidade p/ transplante cardíaco e peri-operatório de cirurgia cardíaca
<b>Não recomendado</b>	Qualquer HP em CF I HP associada a doenças respiratórias c/ PmAP < 40 mmHg

<sup>a</sup>Apenas em centros especializados e enquanto aguarda transplante pulmonar. Risco de edema agudo do pulmão.

## VII

### SEGUIMENTO

Os doentes com HAP devem ter uma vigilância apertada pela equipa de saúde da sua área de residência, no Centro de Saúde ou no Hospital, e pela equipa de um centro de referência de HAP. A vigilância efectuada pela equipa de saúde da área de residência deve cumprir os objectivos seguintes:

1. Garantir o cumprimento das medidas gerais recomendadas, contactando o centro de referência sempre que considerado adequado
2. Quando necessário e se por qualquer motivo o doente não o possa fazer, estabelecer a ligação com o centro de referência

Após o início do tratamento, o plano de seguimento dos doentes no centro de referência de HP depende do tipo de HP, da situação clínica do doente, do tipo de terapêutica instituída e da resposta à mesma. A vigilância efectuada no centro de referência tem os seguintes objectivos:

1. Avaliar a resposta à terapêutica
2. Prevenir e tratar complicações da doença e do tratamento
3. Detectar precocemente o agravamento clínico
4. Alterar a terapêutica de acordo com a evolução

Tabela 19:  
Seguimento no centro de referência de HAP

Actos	Periodicidade
<b>Sintomas (classe funcional)</b>	Aos 3 meses e depois de 3 em 3 ou de 6 em 6 meses
<b>Exame Físico</b>	Aos 3 meses e depois de 3 em 3 ou de 6 em 6 meses
<b>Teste de 6 minutos de marcha</b>	Aos 3 meses e depois de 3 em 3 ou de 6 em 6 meses
<b>Radiografia de tórax e ECG</b>	6 em 6 meses
<b>Hemograma e bioquímica do sangue c/ pró-BNP</b>	6 em 6 meses
<b>Enzimas hepáticas nos doentes medicados c/ ARE</b>	Mensalmente
<b>Ecocardiograma</b>	6 em 6 ou 12 em 12 meses
<b>Estudo hemodinâmico (cateterismo direito)</b>	Inicial, aos 3 a 6 meses e depois anualmente
<b>Prova de esforço cardiopulmonar em doentes nas classes funcionais I e II, ou c/ distância percorrida no TSMM &gt; 450 metros ou &gt; 80% do esperado</b>	6 em 6 ou 12 em 12 meses

Recomenda-se que a primeira avaliação após o início ou a modificação da terapêutica se faça aos três meses, já que está provado, para a maioria dos fármacos utilizados, que a resposta observada nos primeiros três meses de tratamento é preditiva da evolução

a longo prazo. As visitas seguintes devem ser definidas de acordo com o estado clínico do doente e com a sua evolução. As recomendações da tabela 19 servem apenas de orientação.

## VIII

### TRATAMENTO POR OBJECTIVOS E TERAPÊUTICA COMBINADA

Estão identificados os valores de algumas variáveis clínicas pré-tratamento (classe funcional da OMS, distância percorrida no TSMM, consumo máximo de oxigénio e TA sistólica máxima no exercício cardio-respiratório) e de resposta hemodinâmicas aos três meses de tratamento, como fortes predictores de prognóstico. Contudo, não estão definidos os cut-offs desses valores e dos parâmetros de avaliação de resposta ao tratamento da HAP, não sendo por isso possível determinar com objectividade uma boa resposta, uma resposta satisfatória ou uma resposta insuficiente. Deve entender-se por não resposta uma situação em que se verifique agravamento clínico progressivo após o início do tratamento.

Em caso de não resposta ou de resposta considerada não satisfatória a terapêutica deve ser alterada, por decisão do centro de referência, de acordo com as recomendações estabelecidas e com o estado do conhecimento científico actual.

Explorando as interacções moleculares dos três grupos de fármacos disponíveis para o tratamento da HAP, é previsível que exista uma acção sinérgica entre eles. É possível que a sua associação melhore a eficácia te-

rapêutica e minimize os riscos de toxicidade por aumento da dose individual. Existem quatro combinações possíveis:

1. ARE e prostanóide
2. ARE e inibidor da 5' fosfodiesterase
3. Inibidor da 5' fosfodiesterase e prostanóide
4. Combinação de três fármacos de grupos diferentes

Havendo já alguma evidência que demonstra vantagem no recurso à terapêutica combinada<sup>73</sup>, ela não é ainda suficiente para permitir que se estabeleçam recomendações específicas orientadoras da prática clínica para as situações em que a monoterapia falhou.

Assim e mediante a utilização de protocolos de tratamento ou de investigação bem desenhados, com *end points* bem definidos, os centros de referência podem recorrer a terapêuticas combinadas de dois ou mais fármacos para o tratamento da HAP, tendo em conta a gravidade clínica, a evolução da doença e o bom conhecimento dos fármacos quanto à sua acção terapêutica, tipo de sinergia e efeitos secundários. As decisões terapêuticas devem ser tomadas e reajustadas de acordo com objectivos pré-definidos.

## SEPTOSTOMIA AURICULAR

## IX

A constatação de que os doentes com HAP com foramen oval patente apresentam maior sobrevida, suporta o conceito da septostomia no tratamento da HAP. A criação dum shunt auricular direito-esquerdo permite a decompressão do ventrículo direito, o aumento da pré-carga do ventrículo esquerdo e o aumento

do débito cardíaco. Os doentes com pressão média na aurícula direita > 20 mmHg e saturação periférica de oxigénio em repouso e a respirar ar < 80%, apresentam um risco elevado de mortalidade com a realização da septostomia.

## X

## TRANSPLANTE PULMONAR

Uma fracção de doentes com HAPI que pode chegar aos 25%, não responde à terapêutica. O prognóstico dos doentes em classe funcional III e IV que não respondem ao tratamento médico é mau sendo pequena a janela de oportunidade pelo devem ser referenciados

a centros de transplantação pulmonar, logo que cumpram as recomendações internacionais publicadas. O tratamento preferido é o transplante bipulmonar, havendo em alguns casos necessidade de transplante cardiopulmonar ou transplante unipulmonar.

- Todos os doentes com HAP em CF II a IV devem ser tratados com fármacos vaso-activos específicos conforme as indicações das tabelas 14, 15 e 16
- A terapêutica combinada deve ser considerada nos doentes que não atinjam os objectivos do tratamento
- A terapêutica combinada deve ser considerada em 1ª linha nos doentes instáveis em CF IV
- A septostomia auricular deve ser considerada nos doentes graves como ponte para o transplante pulmonar
- O transplante pulmonar deve ser considerado como terapêutica de fim de linha e só depois de esgotadas todas as opções terapêuticas que incluem os prostanoídes intravenosos e a terapêutica combinada
- Todos os doentes devem ter um seguimento protocolado que deve incluir os parâmetros de estratificação da gravidade e prognóstico

## SITUAÇÕES ESPECIAIS

## XI

**Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica (HPTEC)**

A incidência cumulativa de HPTEC sintomática após um episódio documentado de embolia pulmonar é de 1.0% aos 6 meses, 3.1% aos 12 meses e 3.8% aos 2 anos<sup>21</sup>. A presença de HP 12 semanas após embolia pulmonar, apesar de hipocoagulação eficaz, define HPTEC. Os doentes com HP residual (PSAP entre 35 e 50mmHg) encontram-se em risco de desenvolver HP grave e devem manter seguimento com avaliação clínica e ecocardiográfica regular. Quando a PSAP é > 50mmHg às 12 semanas, o prognóstico é sombrio com uma sobrevida inferior a 20% aos 2 anos. Nestes doentes há habitualmente uma melhoria sintomática transitória inicial correspondente à resolução da embolia aguda, seguida de agravamento, com aumento progressivo da HP<sup>22</sup>. O cateterismo direito está indicado, para confirmação de HAP, quando a PSAP é > 50mmHg, devendo estes doentes prosseguir avaliação para endarterectomia pulmonar (EAP).

A HPTEC deve-se em parte à obliteração trombótica ou embólica do lúmen arterial. Ao evento tromboembólico inicial segue-se um processo de “remodeling” vascular nas áreas poupadas, semelhante ao que acontece na HAP idiopática. Este mecanismo explica a

ocorrência de HPTEC sem evidência tromboembólica segmentar proximal.

O tratamento de escolha da HPTEC sintomática é a EAP, mas nem todos os doentes são candidatos cirúrgicos. São bons candidatos os doentes com grande área de obliteração vascular proximal e redução estimada da RVP > 50% pós EAP. Os doentes com doença distal e RVP desproporcionalmente elevada em relação à obstrução segmentar têm baixa probabilidade de resolução com EAP. A mortalidade operatória é de 5% a 15% nos centros com maior experiência. O risco cirúrgico depende da EAP e da gravidade da HP. Os procedimentos acessórios, por vezes necessários (ex: substituição valvular, revascularização), não contribuem significativamente com risco adicional. Há poucas contra-indicações absolutas para o procedimento e a idade não é considerada impeditiva da cirurgia. A decisão de operabilidade deve ser determinada através de uma avaliação multidisciplinar em centros de referência com experiência documentada. Dependendo dos parâmetros hemodinâmicos, idade e comorbidades, o transplante pulmonar pode ser uma opção.

Nos casos não operáveis ou na HPTEC residual pós-EAP, deve ser considerada a terapêutica farmacológica específica. Estudos não controlados com bosentan e sildenafil

## XII

## TRANSPLANTE PULMONAR

- Deve ser efectuada reavaliação ecocardiográfica 12 semanas após embolia pulmonar aguda com HP
- A presença de sintomas, no seguimento do doente com embolia pulmonar, sobretudo nos dois primeiros anos após o evento inicial, obriga à exclusão de HPTEC através da realização de cintigrafia de ventilação/perfusão
- Todos os doentes com HPTEC devem ser considerados candidatos a EAP e devem ser avaliados com essa finalidade. A EAP é um procedimento com mortalidade operatória considerável pelo que só deve efectuado por centros com experiência neste tipo de cirurgia
- Nos doentes com HPTEC inoperável ou residual pós-EAP deve ser considerada a terapêutica farmacológica específica de acordo com o algoritmo de tratamento da HAPI
- Os doentes com HPTEC, independentemente da abordagem médica ou cirúrgica, devem manter hipocoagulação por tempo indefinido

mostraram benefícios destes fármacos. Nos casos de HPTEC inoperável devem ser adoptadas as recomendações para o tratamento da HAPI.

**Hipertensão Pulmonar devida a doença pulmonar e/ou hipoxemia crónica**

A HP devida a doença respiratória crónica é habitualmente ligeira a moderada (PAPm < 35mmHg). Ao contrário do que acontece na HAP idiopática a falência ventricular direita por baixo débito é rara e normalmente não é um factor determinante da mortalidade nestes doentes. O tratamento da HP é dirigido à optimização da terapêutica para a doença respiratória de base. A terapêutica específica com fármacos vasoactivos pulmonares pode inibir a vasoconstrição hi-

póxica e agravar o compromisso de trocas gasosas com consequente deterioração clínica<sup>20,37</sup>.

Quando a HP é desproporcional à doença respiratória de base (PSAP > 60mmHg) deve-se considerar a possibilidade de causa concomitante para a elevação da PAP. Neste caso a avaliação deve ser complementada com estudo hemodinâmico para confirmação do diagnóstico. Nos doentes com PAPm > 40mmHg não explicável pela doença respiratória subjacente, deve ser considerada terapêutica específica. Em qualquer caso, a intervenção com terapêutica específica é considerada experimental e só deve ser efectuada em centros de referência, com experiência no tratamento de HAP.



- Na HP devida a doença pulmonar e/ou hipoxemia crónica a abordagem consiste na optimização da terapêutica para a doença de base. O uso de fármacos vasoactivos pulmonares pode conduzir a deterioração das trocas gasosas.
- Nos doentes com HP desproporcional à doença respiratória (PSAP > 60mmHg) pode ser equacionado o uso de terapêutica específica, após confirmação com estudo hemodinâmico (PAPm > 40mmHg) em centros com experiência no tratamento de HAP.

### Hipertensão Portopulmonar

A hipertensão portal, com ou sem cirrose, é condição necessária para o desenvolvimento de hipertensão portopulmonar (HTPP). O tratamento é difícil e ainda mal estabelecido. Medidas gerais incluem oxigénio para obter saturação > 90% e diuréticos para controlo da sobrecarga de volume. A hipocoagulação não deve ser introduzida em doentes com alterações da coagulação e/ou trombocitopenia associada. Na HP ligeira a moderada, e na ausência de um débito cardíaco marcadamente elevado, o teste de vasoreactividade é útil para definir os doentes que beneficiam com antagonistas dos canais de cálcio. A HP aumenta o risco de complicações associadas ao transplante hepático e, se a PAPm é >

35mmHg, contraindica-o. A terapêutica farmacológica específica pode ser considerada nos doentes em Child A ou B e nos candidatos a transplante hepático, mas com HP grave, na tentativa de melhoria hemodinâmica capaz de permitir o transplante. O epoprostenol é o fármaco mais estudado. Os ARE devem ser evitados pelo risco de hepatotoxicidade. A HP pode regredir no pós-transplante, sobretudo nos casos com alto débito cardíaco pré-transplante.

### Hipertensão Pulmonar na criança

Embora contemplada nas sucessivas propostas de classificação, desde Evian até Veneza, a doença vascular pulmonar na criança tem particularidades resultantes da

- O tratamento específico deve ser considerado na HTPP sintomática, classe III/IV, em doentes Child A ou B e na tentativa de optimização hemodinâmica nos doentes candidatos a transplante pulmonar

- Na criança, exceptuando o recém-nascido e o lactente, a HP é definida por uma PAPm  $\geq$  25 mmHg em repouso.
- A HAP é mais frequente que a HP venosa, na criança

diferenciação etária, com consequências fisiopatológicas, diagnósticas, de seguimento e terapêuticas, distintas do adulto. A PAPm normal é variável com a idade, sendo algo mais elevada no recém-nascido, mas nunca ultrapassando os 20mmHg. A PECP é, em média, de 8mmHg, com um limite máximo do normal de 13mmHg. Tal como no adulto, o limite do normal para a RVP é de 3 unidades Wood (UW). Contudo, no adulto, o peso e a estatura é mais constante e, por isso, a RVP não é corrigida para a área corporal. Ao invés, na criança, dada a grande variabilidade de tamanhos, a RVP é geralmente calculada com base no índice cardíaco, logo em função da superfície corporal. De modo que importa ter esta diferença em conta na eventual comparação de valores de RVP entre adultos e crianças<sup>74</sup>.

É previsível que com o melhor conhecimento da doença e a disponibilização de novas terapêuticas venha a haver evolução nos critérios de definição da doença e que na criança em idade pré-escolar e escolar o valor de

20mmHg de PAPm, com 3UW/m<sup>2</sup> de RVP e uma PECP 13mmHg constituíam a tríade hemodinâmica discriminativa de hipertensão arterial pulmonar.

### Causas de Hipertensão Pulmonar na criança

A HP na criança apresenta-se, quase sempre, como hipertensão arterial pulmonar (HAP). A HAPI, rara na criança, apresenta-se de forma mais agressiva e a sobrevivência média, na ausência de tratamento, ronda os 10 meses. Tal como no adulto, a HAPF acompanha-se frequentemente de mutações e deleções genéticas<sup>75</sup>.

As vasculites ou colagenoses associadas a HP são raras na criança pequena, assim como o é a doença veno-oclusiva pulmonar ou a hemangiomatose capilar pulmonar.

A HAP associada a doença hepática crónica é rara na criança e pode influenciar o “timing” do transplante hepático.

A DCC com *shunt* esquerdo-direito é a maior causa de HP na criança (tabela 20 e 21).

A HP *shunt* dependente pode acompanhar-se de remodelagem vascular pulmonar precoce, persistindo uma resistência elevada ao fluxo pulmonar. A descida desta para um décimo da resistência sistémica, esperada durante o primeiro mês de idade, não se verifica e, paulatinamente, instala-se a doença

vascular pulmonar, sendo variável a idade de estabelecimento das lesões vasculares irreversíveis. Os doentes com CIV ou PCA, em regra, não desenvolvem HP antes dos 12 meses. As crianças com síndrome de Down têm maior risco de desenvolver HP precocemente. A correcção cirúrgica atempada

Tabela 20:  
**Cardiopatias congénitas associadas a HP**

### 1. Shunt esquerdo - direito

CIV  
DSAV  
PCA  
CIA  
Janela aorto-pulmonar

### 2. Aumento da pressão venosa pulmonar

Cardiomiopatia  
Coarctação da aorta (disfunção diastólica do VE)  
VE hipoplásico  
Complexo de Shone  
Estenose mitral  
Membrana supra-ventricular mitral  
Cor tritriatum  
Estenose das veias pulmonares/doença veno-oclusiva  
Drenagem venosa Pulmonar anómala total

### 3. Cardiopatias cianóticas

TGA  
Truncus arteriosus  
Atresia Pulmonar com CIV  
Coração univentricular (sem obstáculo pulmonar/CIA não restritiva)

### 4. Anomalias das artérias pulmonares ou veias pulmonares

Origem anómala da AP da Aorta  
“Ausência” unilateral de uma das artérias pulmonares  
Síndrome da Cimitarra

### 5. Anastomoses sistémico-pulmonares

Anastomose de Waterston  
Anastomose de Potts  
Anastomose de Blalock-Taussig

Adaptado de Rashid A<sup>76</sup>

Tabela 21:  
**Incidência de HP nas cardiopatias congénitas**

Tipo de Cardiopatia Congénita	Incidência de HAP
CIV de qualquer tamanho	10%
CIA de qualquer tamanho	4-6%
Canal Arterial largo	16%
CIV largo	50%
CIA largo	10%
Truncus Arteriosus	100%
Defeito Septal Auriculo-ventricular Completo	100%

da CC geralmente interrompe este processo patológico. E, por isso, graças ao progresso no seu diagnóstico e tratamento precoces, as situações de síndrome de Eisenmenger tendem a rair neste grupo etário.

Excluindo as cardiopatias congénitas, a hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN) é a forma mais prevalente de HAP no período neonatal - nos primeiros minutos após o nascimento a pressão pulmonar deve cair para metade dos valores da pressão sistémica, o que não acontece na HPPRN<sup>77</sup>. O síndrome de aspiração meconial (cerca de 50%) e a sépsis/pneumonia (cerca de 20%) são as associações mais frequentemente encontradas naquela entidade. O síndrome de dificuldade respiratória, de várias causas, e a asfixia perinatal contribuem com 10% para a HPPRN. Contudo, em cerca de 20% dos casos não é possível identificar qualquer associação

(HPPRN “idiopática”). A displasia alvéolo capilar, anomalia rara do desenvolvimento vascular pulmonar, com HP e hipoxémia refractária de início tardio – após 12 horas de vida - é uma entidade distinta.

Os obstáculos circulatórios ao coração esquerdo são a causa mais comum de hipertensão pulmonar venosa, passiva. Ao contrário do verificado no adulto a disfunção ventricular esquerda por miocardiopatia é menos prevalente, sendo a coarctação aórtica, as lesões críticas da válvula aórtica e as anomalias no retorno e no esvaziamento da aurícula esquerda, muito mais frequentes. A coexistência, relativamente comum, de shunt esquerdo-direito em muitas destas anomalias, pode complicar a situação - HP mista, arterial e venosa – e obrigar a abordagem terapêutica mais complexa.

A HP associada a displasia ou doença pulmonar obstrutiva crónica, hipoventilação,

bronquiolite obliterante, anomalias do desenvolvimento ou hérnia diafragmática, bem como, com doenças do interstício e fibrose pulmonar, excepcionalmente atinge graus de grande gravidade. O tratamento é essencialmente dirigido à situação de base. A doença tromboembólica pulmonar crónica, podendo surgir na adolescência é, no entanto, muito rara na criança.

## AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

### Suspeita clínica - identificação

É fundamental ter um diagnóstico etiológico antes da instituição de qualquer terapêutica. Deve fazer-se uma pesquisa sistemática de possíveis anomalias no decurso da gravidez e período neonatal, se o parto foi prematuro, se houve atraso de crescimento intra-uterino e despistar hérnia diafragmática congénita ou doença pulmonar crónica. A sintomatologia de apresentação da HP é muito variável. No lactente, são sinais de alerta: a falta de apetite com má progressão ponderal, taquicardia e taquipneia com hipersudorese e irritabilidade, ocasionalmente, há choro com espasmo e cianose. Em crianças mais velhas, na ausência de cardiopatia ou doença conhecida ab initio, deve suspeitar-se de HP na presença de cansaço fácil para esforços anteriormente bem tolerados, síncope ou dispneia relacionados com a actividade física. Na puberdade e adolescência, pode ocorrer síncope (50% dos casos), dor anginosa e/ou palpi-

tações com o esforço, relacionáveis com isquemia ventricular direita. O intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico é geralmente mais curto, que no adulto. No Síndrome de Eisenmenger a cianose é mais marcada que nas outras situações de HP.

No exame físico, o reforço do componente pulmonar do 2º som, um sopro sistólico de regurgitação tricúspide ou diastólico de insuficiência pulmonar, na auscultação, ou um lift para-esternal esquerdo ou sub-xifoideu indicam pressões direitas elevadas. Ao contrário do adulto, a presença de hepatomegália, precede o aparecimento de edema dos membros inferiores ou do engurgitamento jugular.

### Investigação

Embora o electrocardiograma e radiografia torácica sejam anormais na maioria dos doentes, o eco-Doppler cardíaco transtorácico é o exame fundamental para o diagnóstico e seguimento da criança com HP. Sempre que possível, devem realizar-se provas funcionais respiratórias e TAC de alta resolução para exclusão de doença pulmonar e cintigrafia pulmonar de ventilação perfusão e angio-TAC para excluir doença tromboembólica pulmonar. O TSMM, executável habitualmente em crianças a partir dos 6 anos, é preferível à prova de esforço cárdio-pulmonar. Para além das rotinas laboratoriais (hematologia e bioquímica) devem ser despistadas coagulopatias, colagenoses ou outras doenças associadas a HAP, bem como

o doseamento do peptídeo natriurético auricular tipo B (BNP ou NT pró BNP) e da troponina I, úteis na avaliação da gravidade e seguimento da doença. Nos lactentes e crianças muito pequenas, os meios habitualmente disponíveis para o seguimento são a clínica, o eco-Doppler e o BNP/NT-próBNP, já que o TSMM e os estudos invasivos não são possíveis de executar.

### Cateterismo cardíaco

É imprescindível a realização de um cateterismo direito e esquerdo com angiografia dedicada, para estabelecer o diagnóstico, grau de gravidade e prognóstico da HP infantil. Sendo fundamental e indispensável permite ainda seleccionar o eventual tratamento, em função do teste de vasoreactividade aguda –“respondedor” versus “não-respondedor”.

O teste de vasoreactividade aguda, a ser realizado durante o cateterismo diagnóstico, recorria classicamente à inalação de 100% de oxigénio durante 10 minutos. Este, deve ser substituído pelo uso concomitante de vasodilatadores de curta duração de acção como o NO inalado, adenosina ou epoprostenol (PGI2 sintética) intravenosos<sup>78</sup>. Por dificuldades logísticas (não há epoprostenol disponível em Portugal) o uso de iloprost, quer inalado quer endovenoso, é uma alternativa aceitável. É considerado positivo se for conseguida uma redução de 20% na pressão

arterial média e resistências pulmonares basais, ou então, uma redução de 10mmHg ou menos na pressão média da artéria pulmonar, para valores absolutos inferiores a 40mmHg, desde que o débito cardíaco se mantenha ou aumente. Embora não se disponha ainda de variáveis predictoras de uma resposta, aceita-se que a positividade é tanto mais provável, quanto mais jovem for a criança. Nesta eventualidade, algumas crianças, apesar de sintomáticas há anos manifestam uma quase completa reversibilidade da sua doença com o uso crónico de antagonistas dos canais do cálcio (ACC), enquanto outras com um curso sintomatológico curto, aparentam ter doença irreversível<sup>78,79</sup>. O uso empírico de ACC deve contudo, ser evitado, pelo risco de agravamento que comporta.

## TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO PULMONAR NA CRIANÇA

### Medidas de suporte

O plano nacional de vacinação deve ser mantido, e nas crianças até aos dois anos de idade deve fazer-se a profilaxia da infecção para o vírus sincicial respiratório com palivizumab.

A anestesia para qualquer procedimento cirúrgico ou dentário requer particular precaução.

Nos doentes com Síndrome de Eisenmenger é comum a carência em ferro e deve ser in-

troduzida medicação no sentido de assegurar uma hematopoiese e eritrocitose adequada ao grau de cianose. As flebotomias exacerbam a deficiência em ferro e aumentam o risco de trombose, pelo que devem ser evitadas.

Relativamente à hipocoagulação, utiliza-se a aspirina nas crianças mais jovens e nos mais velhos a varfarina. A dose óptima de anticoagulante (varfarina) não está encontrada na criança. Na ausência de doença tromboembólica, um valor de INR situado entre 1.5 e 2 parece ser adequado, embora em doentes com risco hemorrágico se possam aceitar valores inferiores a 1.5. O INR deve ser monitorizado de forma apertada, particularmente nos doentes a fazer antagonistas dos receptores da endotelina.

Na presença de insuficiência cardíaca direita, o uso de diuréticos e digoxina estão formalmente indicados. Relativamente aos diuréticos, a dosagem deve ter em conta o risco de desidratação, que pode precipitar hiperviscosidade e hipotensão.

A septostomia auricular é efectuada na HAPI ou na HP pós operatória em presença de síncope e/ ou insuficiência cardíaca severa<sup>80</sup>.

Quando, apesar de uma terapêutica médica combinada optimizada, a situação clínica se agrava (HP refractária sintomática) é mandatório a referência do doente para um centro de transplante.

### Terapêutica específica

Os princípios terapêuticos para crianças com HP são, quase todos, derivados da prática

existente com adultos. Embora os dados obtidos nos grandes ensaios clínicos sejam fundamentais, os “end points” definidos para os adultos nem sempre podem ser extrapolados para as crianças. A classe funcional da NYHA/OMS não é aplicável ao lactente mas, uma classificação em 4 graus (1-ausente; 2-ligeira; 3-moderada; 4-severa) usada para a insuficiência cardíaca, tendo em consideração parâmetros clínicos como a progressão ponderal, o cansaço com as mamadas, a sudorese excessiva, a frequência cardíaca, o padrão e frequência respiratória, a perfusão periférica, a presença e gravidade de hepatomegalia, podem ser úteis para o estadiamento dos doentes<sup>81</sup>.

O TSMM e os parâmetros derivados da hemodinâmica invasiva podem ser pouca ajuda, por dificuldades técnicas associadas à sua realização. Por outro lado, a escassez de estudos de longo prazo em crianças, versando a sobrevivência, a qualidade de vida segundo padrões adaptados às diferentes idades, ou a classe funcional, obrigam a uma individualização terapêutica no que respeita à sua sequência, duração e combinação no tempo, das diversas drogas disponíveis actualmente. As dificuldades práticas encontradas no tratamento da criança, nomeadamente a idade, nível de compreensão, tamanho e em alguns casos a presença de outras anomalias influenciam a estratégia terapêutica. Na tabela 22 estão referidas as principais drogas disponíveis no nosso país e as doses recomendadas.

Tabela 22:  
Fármacos disponíveis para o tratamento da HAP na criança

Fármaco	Mecanismo de acção	Dose terapêutica	Efeitos secundários
<b>Nifedipina</b>	<b>Vasodilatador</b>	0.5-3 mg/Kg/dia cefaleias	Hipotensão, edemas, cefaleias
<b>Amlodipina</b>	Vasodilatador	0.1 mg/Kg/dia	Hipotensão, edemas, cefaleias
<b>NO inalado</b>	Vasodilatador	Efeito dose-dependente (10-80 ppm)	Metahemoglobinemia
<b>Sildenafil</b>	Inibidor da PDE5 Vasodilatador	0.5-2 mg/Kg/dose tid ou qid	Cefaleias, obstrução nasal, rubor
<b>Bosentan</b>	ARE Vasodilatador	2-4 mg/Kg/dose bid	Anemia, hepatite
<b>Iloprost inalado</b>	Vasodilatador análogo da prostaciclina	2.5-5 mcg x 6-9/dia	Tosse, cefaleias, rubor, hipotensão, hemoptises
<b>Iloprost ev</b>	Vasodilatador análogo da prostaciclina	2 – 8 mcg/Kg/dia	cefaleias, rubor, hipotensão

Nos respondedores, o tratamento básico assenta nos ACC - nifedipina, amlodipina, diltiazem - nas doses máximas toleradas. Uma resposta favorável é esperada em cerca de 40% destas crianças, contra menos de 10% para os adultos<sup>78,79</sup>.

A única droga testada contra placebo em crianças com HP, o epoprostenol<sup>82</sup>, não está disponível em Portugal pelo que somente os outros análogos da prostaciclina, iloprost e treprostinil, poderão ser usados. O aparecimento de drogas vasodilatadoras pulmonares, actuando por via oral, foi crucial na abordagem desta doença em crianças. A grande maioria das crianças com HP vai, seguramen-

te, precisar de terapia vasodilatadora de outro tipo, quase sempre o bosentan ou o sildenafil. O iloprost inalado cada 3-4 horas, é impraticável em lactentes ou crianças pequenas e nada fácil de implementar em crianças mais velhas. Do mesmo modo o treprostinil sub-cutâneo é mal tolerado e o iloprost intravenoso dá os primeiros passos em adultos e adolescentes.

### Visitas de seguimento

Dependendo da situação clínica, as crianças e os adolescentes deverão ser observados cada 3 a 6 meses, sem imposição rígida de datas, de modo a respeitar as actividades de recreio e escolares. A observação clínica con-

templa a avaliação da classe funcional, sinais de hiperviscosidade, episódios hemorrágicos ou trombóticos, de síncope ou pré-síncope e infecções. O exame físico deve incluir a avaliação nutricional, a presença de cianose, sinais de insuficiência cardíaca e os sinais vitais. A saturação transcutânea de oxigénio deve ser medida após 1 minuto de repouso. O TSMM deve ser feito periodicamente. Nos lactentes e crianças pequenas em que aquele teste é inviável, deve-se privilegiar a avaliação laboratorial, incluindo doseamentos do BNP / NT pró BNP, uricemia e troponina I. Nestes, assume grande relevância a ecocardiografia-Doppler

que deverá ser mais alargada que no adulto: uma estimativa seriada do débito cardíaco e da pressão média da artéria pulmonar, do índice de colapso veno-caval e da área auricular direita por exemplo, podem fornecer informação que compensará a ausência do cateterismo direito que, ao contrário do adulto, deverá ser mais espaçado no tempo. O impacto da doença na vida social e escolar deverá ser avaliado anualmente do mesmo modo que os inquéritos sobre qualidade de vida<sup>83,84,85,86</sup>. Na tabela 23 apontam-se alguns parâmetros laboratoriais de sobrevida em crianças com HP.

Tabela 23:  
Indicadores de gravidade / sobrevida diminuída se

**TSMM < 380 mts**  
**Queda > 10% na SatO2 durante o exercício**  
**Hipotensão com o exercício**  
**BNP > 180**  
**Troponina aumentada**  
**Derrame pericárdico**  
**Índice de TEI do VD aumentado (>0.8)**

## XIII

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9
2. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;106:319-24
3. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray, et al. An epidemiological study of pulmonary hypertension in Scotland. *Eur Respir J*, Aug 2007;30:104-9
4. Naeije R, Huez S. Right ventricular function in pulmonary hypertension: physiological concepts. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:406-12
5. Galie N, Torbicki A, Barst R. "Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology". *Eur Heart J* 2004; 25:2243-78.
6. McLaughlin V, Presberg K, Doyle R, et al. "Prognosis of Pulmonary Hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126:78-92.
7. Simonneau G, et al. Second World Symposium on Pulmonary Hypertension, Evian, France 1998
8. Simonneau G, Galie N, Rubin L, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):5S-12S
9. Fourth World Symposium on Pulmonary Hypertension, Dana Point, California, USA.
10. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352:719-25
11. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987. 107:216-223
12. Bossone E, Paciocco G, Iassuri D, et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2002. 121(2):513-8
13. Rios JC, Massumi RA, Breesmen WT, Sarin RK. Auscultatory features of acute tricuspid regurgitation. *Am J Cardiol* 1969. 23(1):4-11
14. Lupi E, Dumont C, Tejada VM, et al. A radiologic index of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 1975. 68(1):28-31
15. Mereles D, Grunig E. "A stepwise and practical approach to optimizing echocardiography in pulmonary hypertension. *Adv Pulm Hypert*, 2007: 30-33.
16. McGoon M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection and diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004;126:14S-34S
17. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984. 70(4):657-662
18. Oudiz RJ, Langleben D. Cardiac catheterization in PAH: an Updated guide for proper use. *Advances in Pulmonary Hypertension*. Autumn 2005.4:15-25.
19. Hoeper M, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of RHC procedures in patients with PH in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48, 12: 2546-52.
20. Stolz D, Rasch H, LinKa A, et al. A randomized, controlled trial of Bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008 Sep;32:619-28
21. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. "Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004: 350:2257-64.
22. Perrot M, Fadel E, McRae K, et al. "Evaluation of persistent pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *CHEST* 2007: 132:780-785.
23. Humbert M, Groote P, Gressin V, Sibilia J, et al. Incidence of PAH related to systemic sclerosis: a 3-year nationwide longitudinal study. E-communication, ERS Annual Congress, Berlin 4-8 October 2008.
24. Rich S, Kieras K, Groves B et al. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:1307-1311
25. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related hypertension in the current antiretroviral era. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008:177:108-113.

26. Krowka MJ, Plevac DJ, Findlay JY, et al. pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:443-50.
27. Simon J, Gibbs R, et al. "Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax*, 2008; 63(Suppl II):ii1-ii41.
28. Rich S. Executive summary from the world symposium on primary pulmonary hypertension. 1998. <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.htm>
29. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:780-8
30. ATS Statement: Guidelines for Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:11-7
31. Enright P, Sherril D. Reference Equations for Six-Minute Walk in Healthy Adults *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1384-1387
32. Sitbon O, Humbert M, Loos V et al. Who benefits from long-term calcium channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 167:
33. Sato Y, Miyamoto T, Taniguchi R et al. Current understanding of biochemical markers in heart failure. *Med Sci Monit* 2006;12(11):RA252-RA264
34. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102(8):865-870
35. McLaughlin V, McGoon M. Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2006;114:1417-31
36. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF et al. Prevalence of HIV-related Pulmonary Arterial Hypertension in the Current Antiretroviral Era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:108-13
37. Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, et al. "Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J*, 2008; 31:759-764.
38. Expert consensus document on management of cardiovascular disease during pregnancy. *Eur Heart J* 2003; 24:761-81
39. Thorne S, Nelson-Pierce C, MacGregor A et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2006; 32:75-81
40. Fuster V, Steele PM, Edwards WD et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1884;70:580-7
41. Kawut SM, Horn EM, Berakshvili KK et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2005;95:199-203
42. Rich S, Seidlitz M, Dodin E et al. The short term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787-92
43. Mereles D, Ehiken N, Kreuscher S et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1482-9
44. Badesch D, Abman S, Ahearn G et al. Medical Therapy For Pulmonary Arterial Hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004;126suppl:35S-62S
45. Galiè N, Torbicki A, Barst R et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2004;25:2243-78
46. Sitbon O, Humbert M, Loos V et al. Who benefits from long-term calcium channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 167
47. Sitbon O, Humbert M, Jais X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105-3111
48. Mukerjee D, St GD, Coleiro et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. Application of registry approach. *Am Rheum Dis* 2003;62:1088-93
49. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein Kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995;48:890-6
50. Sitbon O, Humbert M, Nunes H et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension. Prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:780-8
51. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477-82
52. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9
53. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998;80:151-5
54. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800-4
55. Barst RJ, Galiè N, Naeije R, et al. Log-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 2006;28(6):1195-1203
56. Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium in pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1636-43
57. Galiè N, Manes A, Banzai A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004 February 1;61(2):227-37
58. Segal E; Valette C, Oster L et al. Risk management strategies in the postmarketing period: Safety experience with US and European bosentan surveillance programmes. *Drug safety* 2005;28(11):971-980
59. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo controlled study. Richard N Channick, Gérald Simonneau, Olivier Sitbon, Ivan M Robbins, Adaani Frost, Victor F Tapson, David B Badesch, Sébastien Roux, Maurizio Rainisio, Frédéric Bodin, Lewis J Rubin. *Lancet* 2001; 358: 1119-23
60. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *NEJM* 2002; 346:896
61. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353-359.
62. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73:372.
63. Sitbon O, Gressin V, Speich R et al. Bosentan for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus-associated Pulmonary Arterial Hypertension. *ARJCCM* 2004;170:1212-17
64. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis M et al. Bosentan Therapy in Patients With Eisenmenger Syndrome A Multicenter, Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study; for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. *Circulation* 2006; 114:48-54
65. Beghetti M, Hoepfer M, Kiely D et al. Safety Experience With Bosentan in 146 Children 2-11 Years Old With Pulmonary Arterial Hypertension: Results from the European Post marketing Surveillance Program. *Pediatric Research* Vol. 64, No. 2, 2008
66. Galiè N, Rubin L, Hoepfer M et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet* 2008;371:2093-100
67. Barst RJ, Langleban D, Frost A et al. Sitaxsentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Vol. 169 2004
68. Barst RJ, Langleban D, Badesch D et al. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension with the Selective Endothelin-A Receptor Antagonist Sitaxsentan. *JACC* Vol. 47, No. 10, 2006
69. Galiè N, Badesch D, Oudiz R et al. Ambrisentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC* Vol. 46, No. 3, 2005.
70. Galiè N, Olschewski H, Oudiz R 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* May 2008
71. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353 (20): 2148-2157

72. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW et al. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for PAH (SERAPH) Study. *AJRC-CMF*2005;171:1292-1297
73. Hoeper MM, Markevich I, Spiekerkoetter E et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for PAH. *Eur Respir J* 2005; 26:858-863
74. Haworth SG. Pulmonary Hypertension in Children: New insights offer opportunity to reverse the disease process. *Advances in Pulmonary Hypertension* 2003; vol 2, No 2
75. Harrison RE, Berger R, Haworth SG, et al. Transforming growth factor-beta receptor mutations and pulmonary arterial hypertension in childhood. *Circulation* 2005;111:435-41
76. Rashid A. Severe paediatric PH. New management strategies. *Arch Dis Child* 2005; 90: 92-98
77. Konduri G G. New approaches for persistent pulmonary hypertension of newborn. *Clin Perinatol* 2004;31: 591-611
78. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999;99:1197-1208
79. Barst RJ. Pharmacologically induced pulmonary vasodilatation in children and young adults with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1986; 89 (4): 497
80. Micheletti A, Hislop AA, Lammers A, et al. Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2006; 92: 969-72
81. Ross RD, Bollinger RO, Pinsky WW. Grading the severity of congestive heart failure in infants. *Pediatr Cardiol* 1992; 13;:72-75
82. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y et al . Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2007;93:739-43
83. Haworth S, Flynn Y, Hislop AA. Survival and quality of life in children with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2006;92(Suppl II):A14.
84. Manificat S, et al – Evaluation of the quality of life of infants and very young children: validation of a questionnaire. Multicenter European Study. *Arch Pediatr* 2007;7:605-14
85. Manificat S et al – Evaluation of the quality of life in pediatrics:how to collect the point of view of children. *Arch Pediatr* 1997;4 : 1238-46
86. Landgraf JM et al. Canadian-French, German and UK versions of the Child Health Questionnaire: methodology and preliminary item scaling results. *Qual Life Res* 1998;7: 433-45





**\*RECOMENDAÇÕES APROVADAS PELAS SOCIEDADES PORTUGUESAS DE CARDIOLOGIA,  
CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA, MEDICINA INTERNA E PNEUMOLOGIA**