

# HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR (HAP)



**ACTELION**

Creative Science for Advanced Medicine



## **Índice**

<b>Introdução</b>	<b>2</b>
<b>O que é a HAP</b>	<b>3</b>
<b>Classificação da HAP</b>	<b>5</b>
<b>Qual a frequência da HAP?</b>	<b>8</b>
<b>Porque se desenvolve a HAP?</b>	<b>9</b>
<b>Quais são os sintomas da HAP?</b>	<b>12</b>
<b>Como é diagnosticada a HAP?</b>	<b>13</b>
<b>Como é classificada a gravidade da HAP?</b>	<b>20</b>
<b>Como é tratada a HAP?</b>	<b>21</b>
<b>Referências</b>	<b>23</b>



## **Introdução**

A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) é uma doença grave das artérias que ligam o coração aos pulmões (as artérias pulmonares). À medida que a Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) se desenvolve, o fluxo sanguíneo através das artérias pulmonares é restringido e o lado direito do coração é colocado sob pressão crescente para bombear o sangue através dos pulmões. Esta situação conduz à maioria dos sintomas da HAP - falta de ar, aperto torácico, capacidade de exercício limitada e fadiga.

**A HAP, se não for tratada, tem um prognóstico muito mau.**

Os sintomas iniciais da HAP (tais como falta de ar, aperto torácico e fadiga) podem ser ligeiros e são comuns a outras condições. O estabelecimento do diagnóstico pode ser atrasado e, como consequência, os doentes com HAP podem aparecer quando a doença já tenha progredido.

Esta brochura explica como a HAP se desenvolve, descreve os sintomas associados a esta doença e sublinha como pode ser diagnosticada e tratada. O tratamento destina-se à melhoria dos sintomas, da tolerância ao exercício, dos resultados a longo prazo e da qualidade de vida. Até meados dos anos 1980 as opções de tratamento para os doentes eram limitadas e a HAP estava associada a um mau prognóstico. Actualmente, as opções de tratamento melhoraram o prognóstico para os doentes com esta condição.



## O que é a HAP?

A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) é uma síndrome caracterizada pelo aumento progressivo da resistência vascular pulmonar que leva à sobrecarga ventricular direita e, eventualmente, à falência ventricular direita e morte prematura.<sup>1</sup>

O aumento da resistência vascular pulmonar está relacionado com alterações progressivas nas arteríolas pulmonares, incluindo:

- vasoconstrição
- remodelação obstrutiva da parede dos vasos pulmonares pela proliferação nas várias camadas da parede dos vasos sanguíneos (célula muscular lisa e proliferação celular do endotélio)
- inflamação
- trombose in-situ.

As características histológicas principais incluem hipertrofia da média, espessamento da íntima, espessamento da adventícia, lesões plexiformes e trombose in-situ (Figura 1). A lesão plexiforme representa uma proliferação focal das células musculares lisas e do endotélio e é patognomônica da HAP.



## Hipertensão Arterial Pulmonar: características histológicas

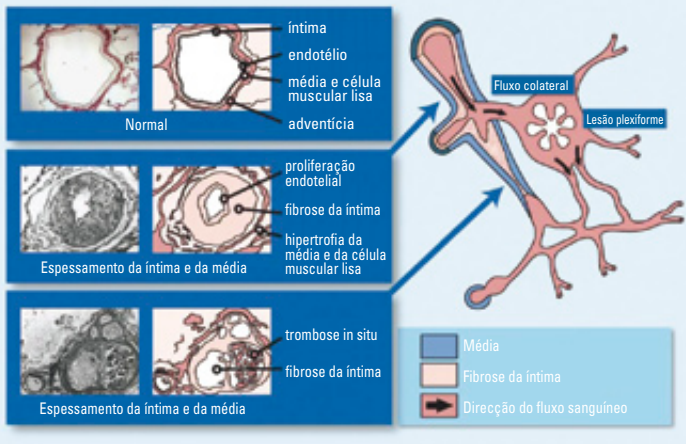


Fig. 1

A HAP é definida como uma elevação sustentada da pressão arterial pulmonar média para mais do que 25 mmHg em repouso ou para mais do que 30 mmHg durante o exercício, com uma pressão de encravamento normal (< 15 mmHg).<sup>1</sup> Na maioria dos casos o primeiro sintoma é a dispneia com a prática de exercício físico. Outros sintomas incluem síncope ou quase síncope, fadiga e edema periférico.<sup>1</sup> Podem ocorrer aperto torácico e dor semelhante à da angina, particularmente com a prática de exercício físico.



## **Classificação da HAP**

A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) representa o Grupo 1 do sistema de classificação clínico da Hipertensão Pulmonar da OMS (revisão 2003, Veneza) e é um de cinco grupos. Os grupos são divididos de acordo com a etiologia.<sup>2</sup>

### **Grupo I. Hipertensão arterial pulmonar (HAP)**

- Idiopática (HAPI)
- Familiar (HAPF)
- Associada a (HAPA):
  - Doenças do tecido conjuntivo
  - *Shunts* congénitos sistémicos-pulmonares
  - Hipertensão portal
  - Infecção pelo VIH
  - Fármacos e toxinas
  - Outras (doenças da tiróide, doenças de depósito de glicogénio, doença de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditária, hemoglobinopatias, doenças mieloproliferativas, esplenectomia)
- Associada a envolvimento capilar ou venoso significativo
  - Doença veno-oclusiva pulmonar (DVOP)
  - Hemoangiomasose capilar pulmonar (HCP)
- Hipertensão pulmonar resistente no recém-nascido (HPRR)

### **Grupo II. Hipertensão pulmonar associada a doenças do coração esquerdo**

### **Grupo III. Hipertensão pulmonar associada a doenças respiratórias e/ou hipoxemia (incluindo doença pulmonar obstrutiva crónica)**

### **Grupo IV. Hipertensão pulmonar devida a doença crónica trombótica e/ou embólica**

### **Grupo V. Grupo miscelâneo**

- ex. sarcoidose, histiocitose X and linfangiomatose

**HAP idiopática (HAPI)**, que, por definição não tem uma causa subjacente identificável, é um dos tipos mais frequentes de HAP. A **HAP familiar (HAPF)** representa, pelo menos, 6 % dos casos de HAPI e, na maioria dos casos de HAPF, foram identificadas mutações no receptor 2 de proteínas morfogenéticas do osso (BMPR2).<sup>3,4</sup>

A HAP também pode ser associada a diversas condições (Hipertensão Arterial Pulmonar Associada – HAPA), que, todas juntas representam a maioria dos outros casos de HAP. Estas condições incluem;

#### 1. Doenças do Tecido Conjuntivo

- incluindo esclerose sistémica (esclerodermia) e lúpus eritematoso sistémico (LES)

#### 2. Doença Cardíaca Congénita

- incluindo síndrome de Eisenmenger

#### 3. Infecção pelo vírus da imunodeficiência humano (VIH)

#### 4. Anemia das células falciformes





A HAP é também um efeito indesejável raro de alguns agentes anorexígenos, tais como a fenfluramina e a dexfenfluramina. No entanto, a incidência de HAP induzida por fármacos está a diminuir uma vez que estes agentes já não estão disponíveis.

### **1. HAP associada a doença do tecido conjuntivo**

A HAP é uma complicação já bem conhecida de doenças do tecido conjuntivo tais como esclerose sistémica e LES e nos doentes afectados pode também ocorrer em associação com doença pulmonar intersticial. A prevalência da HAP em doentes com doença do tecido conjuntivo foi relatada como sendo de até 38%<sup>5</sup> e nos doentes com esclerose sistémica, as complicações pulmonares, tais como doença pulmonar intersticial e a HAP, são agora as causas principais de morte. Os doentes com HAP associada a esclerose sistémica têm um prognóstico particularmente mau em comparação com os doentes com esclerose sistémica sem HAP.<sup>6</sup>

### **2. HAP associada a doença cardíaca congénita**

A doença cardíaca congénita é relativamente frequente, afectando cerca de 1 % da população. Desta população 10% irão desenvolver HAP.<sup>7</sup> A forma mais grave de HAP, tal como determinado pelo nível de resistência vascular pulmonar, é a síndrome de Eisenmenger, que está associada com a reversão de um shunt esquerda-direita inicial causando cianose e capacidade de exercício limitada.<sup>8</sup>

### **3. HAP associada a infecção pelo VIH**

A HAP é uma complicação rara da infecção pelo VIH (prevalência estimada em doentes com VIH: 0,5%)<sup>9</sup> mas relativamente bem documentada. Com a terapia anti-retroviral altamente activa (HAART) e o aumento acentuado da sobrevivência, a importância da HAP e de outras manifestações não infecciosas da infecção pelo VIH como responsáveis pela morbilidade e mau prognóstico associados ao VIH está a aumentar. Nos doentes com VIH, a glicoproteína GP120 envelope do VIH-1 pode estimular a produção de endotelina pelos macrófagos.<sup>10</sup> A HAP associada ao VIH é semelhante à HAPI e parece ser independente do grau de imunossupressão.



#### 4. HAP associada à anemia das células falciformes

A anemia das células falciformes é uma afecção genética da hemoglobina que resulta numa anemia hemolítica crônica. Ao longo do tempo e devido à hemólise crônica, a vasculatura danifica-se e pode-se desenvolver hipertensão pulmonar. A prevalência da HAP em doentes com anemia das células falciformes é de 20%-40%.<sup>11</sup> A mortalidade da hipertensão pulmonar relacionada com anemia das células falciformes após dois anos é relatada como sendo de até 50 % e é uma das principais causas de morte na anemia das células falciformes.<sup>12</sup>

#### *Qual a frequência da HAP?*

Apesar da HAP ser uma doença rara, com uma prevalência estimada de 30-50 casos por milhão,<sup>13</sup> a prevalência da HAP em certos grupos em risco é substancialmente mais elevada. Por exemplo, nos doentes infectados pelo VIH a prevalência é de 0,5%,<sup>9</sup> nos doentes com anemia das células falciformes a prevalência é de 20-40%<sup>11</sup> e nos doentes com esclerose sistémica a prevalência foi relatada como sendo de até 38%.<sup>5</sup>

A HAP idiopática é mais frequente em mulheres jovens com uma idade média de diagnóstico de 36 anos. No entanto, pode ocorrer em qualquer idade. A HAP idiopática é duas vezes mais frequente nas mulheres do que nos homens.<sup>1,3</sup> Apesar da prevalência relativa real da HAPI, HAPF e HAPA ser desconhecida, é provável que a HAPI contabilize cerca de, pelo menos, 40% dos casos, e a HAPA a maioria dos restantes casos.<sup>14,15</sup>

Devido à natureza não específica dos sintomas, a HAP é mais frequentemente diagnosticada quando os doentes atingiram um estadio avançado da doença (Classes Funcionais III e IV da OMS),<sup>15</sup> sugerindo que a prevalência real pode ser mais elevada do que a documentada na literatura.



## *Porque se desenvolve a HAP?*

A causa exacta do desenvolvimento da HAP permanece desconhecida. No entanto, a pesquisa levou a um melhor conhecimento dos mecanismos subjacentes.

A HAP é reconhecida como uma condição complexa, multi-factorial, envolvendo diversas vias bioquímicas e diferentes tipos de células. Pensa-se que a disfunção endotelial ocorre precocemente na patogénese da doença, levando à proliferação das células endoteliais e musculares lisas e a alterações estruturais ou “remodelação” do leito vascular pulmonar resultando no aumento da resistência vascular pulmonar.

A remodelação vascular em si envolve todas as camadas da parede do vaso e é caracterizada pelas alterações proliferativas e obstrutivas envolvendo diversos tipos de células, incluindo células endoteliais, musculares lisas e fibroblastos. As células inflamatórias e as plaquetas podem também ter um papel significativo na (HAP).

A disfunção das células endoteliais resulta na redução da produção de vasodilatadores, tais como o **óxido nítrico (ON)** e **prostaciclina**, e na sobreprodução de vasoconstritores, tais como o **tromboxano A2** e a **endotelina-1 (ET-1)**.

A ET-1, o ON e a prostaciclina foram os principais alvos da pesquisa para novas opções de tratamento para os doentes com HAP.



## Endotelina

A endotelina é produzida pelas células endoteliais e é essencial para a manutenção normal do tônus e funcionamento vascular. No entanto, são observados níveis elevados de endotelina em doentes com HAP devido a várias etiologias<sup>16-18</sup> e correlacionam-se com a gravidade da doença<sup>19</sup>, resultando em vários efeitos nocivos, principalmente na vasculatura<sup>1</sup>:

- **Fibrose**
- **Hipertrofia e proliferação celular**, o que pode levar a espessamento, estreitamento e oclusão dos vasos sanguíneos
- **Inflamação**
- **Vasoconstrição**

A endotelina liga-se a 2 receptores,  $ET_A$  e  $ET_B$ . Ambos os receptores estão envolvidos na HAP e são mediadores dos os efeitos nocivos da endotelina<sup>20</sup>. O antagonismo dos receptores da endotelina tanto pode afectar os efeitos de apenas um receptor (antagonismo simples do receptor  $ET_A$ ) como de ambos os tipos de receptores (antagonismo duplo dos receptores  $ET_A$  e  $ET_B$ ).



## **Prostaciclina**

A prostaciclina é um vasodilatador potente bem como um inibidor da activação plaquetária.

Pensa-se que os doentes com HAP têm níveis baixos de prostaciclina, o que pode resultar em vasoconstricção na vasculatura pulmonar e na tendência para a proliferação das células musculares lisas e para a activação plaquetária, favorecendo a formação de trombos na micro-circulação e nas artérias pulmonares.<sup>21-23</sup> A terapêutica com formas sintéticas de prostaciclina pode ajudar a corrigir esta deficiência, apesar da administração deste tipo de tratamento ser complexa.<sup>29-31</sup>

## **Óxido nítrico**

O óxido nítrico é uma substância derivada da endotelina que, à semelhança da prostaciclina, é um vasodilatador potente que também tem propriedades anti-proliferativas.

Os doentes com HAP parecem produzir ON em quantidade insuficiente, o que pode contribuir para o desenvolvimento da HAP<sup>1</sup>. O efeito vasodilatador do ON é mediado pelo GMPc, que é rapidamente degradado pelas fosfodiesterases. A inibição da degradação do GMPc pelos inibidores da fosfodiesterase 5 promove a acumulação de GMPc intracelular, resultando em vasodilatação.<sup>27</sup>



## ***Quais são os sintomas da HAP?***

As alterações na vasculatura pulmonar descritas acima levam aos sintomas característicos da HAP. Os sintomas são causados pela resistência elevada ao fluxo sanguíneo através dos pulmões e resulta num stress aumentado no coração. Esta situação pode afectar muito gravemente a capacidade para o exercício ou de realizar actividades diárias normais. Os sintomas iniciais frequentes incluem.<sup>23-25</sup>

- Falta de ar (dispneia), nomeadamente durante a actividade física
- Fadiga
- Tonturas
- Síncope, também durante a actividade física (raro)
- Edema periférico
- Dor torácica, também nomeadamente durante a actividade física.

Os sintomas podem não ser óbvios de início e são frequentemente atribuídos a outras condições mais frequentes, tais como asma, fadiga geral ou falta de forma física. No entanto, ao longo do tempo, podem tornar-se mais graves e começar a limitar as actividades normais. À medida que a doença progride alguns doentes podem ter dispneia e fadiga constantes de modo a que mesmo a realização de tarefas simples como vestirem-se e caminharem pequenas distâncias se torna difícil.



## *Como é diagnosticada a HAP?*

Os sintomas iniciais da HAP (tais como dispneia, tonturas e fadiga) são frequentemente ligeiros e são comuns a muitas outras condições. Em repouso frequentemente não há sintomas nem sinais aparentes de doença. Consequentemente, o diagnóstico pode ser atrasado durante meses ou mesmo anos, significando que a HAP frequentemente não é reconhecida até a doença estar relativamente avançada.<sup>1</sup> A HAP é frequentemente diagnosticada apenas após outras condições terem sido investigadas e excluídas.

A natureza não específica dos sintomas associados à HAP significa que o diagnóstico não pode ser estabelecido apenas com os sintomas. É necessário efectuar exames para estabelecer um diagnóstico inicial, para refinar o diagnóstico em termos de classe clínica da hipertensão pulmonar e para avaliar o grau de compromisso funcional e hemodinâmico (Figura 2). Consequentemente, pode ser útil adoptar uma abordagem de quatro etapas:



## 1. Suspeita clínica de hipertensão pulmonar

- Falta de ar (dispneia) sem sinais de doença cardíaca ou pulmonar específica
- Despiste de doentes com condições associadas (Doença do tecido conjuntivo, Doença Cardíaca Congénita, VIH, Anémia das células falciformes)
- Achados acidentais do exame para outras razões clínicas

## 2. Detecção de hipertensão pulmonar

- ECG (ecocardiograma)
- Ecocardiograma Doppler (Figura 2)
- Radiografia torácica, pode mostrar evidência de cardiomegalia e de aumento das artérias pulmonares (Figura 3)

## 3. Identificação de outras causas de hipertensão pulmonar

- exames da função pulmonar (TFPs) e gasimetria arterial
- scans de ventilação e perfusão
- tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR)
- angiografia pulmonar

## 4. Avaliação e classificação HAP (tipo, capacidade funcional, hemodinamia)

- testes sanguíneos e imunológicos, teste para o VIH, ecografia abdominal
- teste da marcha de 6 minutos (6-MWT) e pico VO<sub>2</sub>
- cateterismo cardíaco direito e teste de vasorreatividade.





## Despiste e diagnóstico na HAP

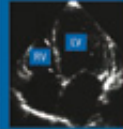
Sensibilização + Despiste  
Populações de elevado risco

Chave para um  
diagnóstico precoce

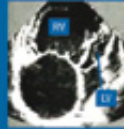
### Ecocardiografia

- aumento do ventrículo direito (RV)
- diminuição do tamanho do ventrículo esquerdo (LV)
- configuração septal anômala consistente com sobrecarga do ventrículo direito
- dependência acentuada da sístole auricular para o enchimento entricular

Normal



HAP



Esquema



**Cateterismo cardíaco direito**  
Mandatório para confirmar e caracterizar a doença

Adapted from Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed.

Fig. 2

## Radiografia torácica na HAP



Normal



HAP com evidência de  
cardiomegalia e aumento  
das artérias pulmonares

NE. A normal chest x-ray does not exclude PAH

Fig. 3

## Ecocardiografia – valor como ferramenta para o despiste

Ecocardiografia Doppler transtorácica (ETT) é um teste de despiste não invasivo para a hipertensão pulmonar. A ETT é capaz de estimar a pressão sistólica arterial pulmonar, que é equivalente à pressão sistólica ventricular direita na ausência de obstrução do fluxo pulmonar, e pode fornecer informação adicional sobre causa e consequências da hipertensão pulmonar, incluindo dimensões e função ventricular direita e esquerda, afecções da válvula cardíaca, ejeção ventricular direita e características do enchimento ventricular esquerdo e presença de efusão pericárdica. **Na investigação inicial dos doentes com HAP é importante obter imagens adequadas do coração direito.** A pressão arterial pulmonar pode ser estimada pelo jacto de regurgitação da tricúspida (RT) (Figura 4).

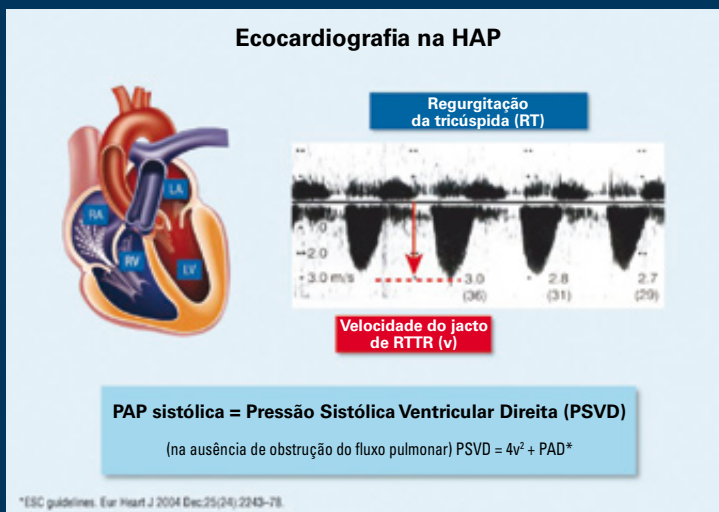


Fig. 4

## **Cateterismo cardíaco direito**

### **– o padrão de referência (gold standard) para o diagnóstico**

O cateterismo cardíaco direito é necessário para o diagnóstico definitivo de HAP (Figura 5 e 6),<sup>1,26</sup> para avaliar a gravidade do compromisso hemodinâmico e para testar a vasorreatividade da circulação pulmonar. Os seguintes parâmetros devem ser sempre avaliados: pressão da aurícula direita (PAD), pressão arterial pulmonar (PAP [sistólica, diastólica e média]), pressão de encravamento pulmonar (PEP), débito/índice cardíaco, resistência vascular sistêmica e pulmonar (RVP), pressão sanguínea e saturação do oxigênio arterial e venoso.

A HAP é definida como uma elevação sustentada da pressão arterial pulmonar média para  $> 25$  mmHg em repouso ou para  $> 30$  mmHg durante o exercício, com uma pressão de encravamento pulmonar média ou pressão final diastólica ventricular esquerda de  $< 15$  mmHg e resistência vascular pulmonar de  $\geq 3$  unidades *woods*.<sup>1</sup> Uma resposta vasorreactiva positiva é definida como uma redução na pressão arterial pulmonar média (PAPm)  $\geq 10$  mmHg para alcançar um valor absoluto de PAPm  $\leq 40$  mmHg com um débito cardíaco aumentado ou inalterado. Uma resposta positiva é mostrada apenas em 10-15 % dos doentes e uma resposta sustentada é mostrada em ainda menos (menos do que 7%).<sup>27</sup>

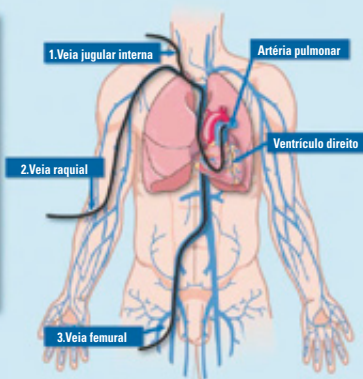


## Cateterismo Cardíaco Direito

O **cateterismo cardíaco direito** é necessário para confirmar o diagnóstico de HAP.

- A HAP é caracterizada por
- PAPm > 25 mmHg em repouso
  - PAPm > 30 mmHg com exercício
  - PEP < 15 mmHg
  - RVP > 3 unidades

O débito cardíaco também é necessário para calcular a RVP.

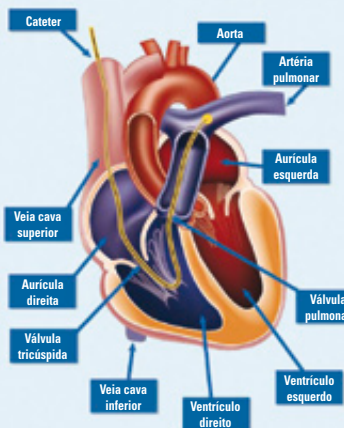


Abordagens *standard* para acesso do catéter

Barcel. JACC 2004 vol.43 N. 12

Fig. 5

## Cateterismo Cardíaco Direito



Pressão intracardíaca característica  
Waveforms durante a passagem pelo coração

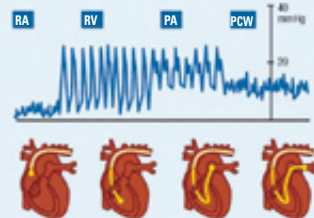


Fig. 6

## ***Teste da marcha de 6 minutos*** ***– avaliação da capacidade de exercício***

Nos doentes com HAP, o 6-MWT para avaliar a capacidade de exercício reflecte as actividades diárias normais;<sup>28</sup> a distância que um doente com HAP pode caminhar em 6 minutos é um marcador crítico nos estudos que avaliam o benefício de diferentes opções terapêuticas.

Para permitir comparações significativas é importante que o 6-MWT seja realizado sob supervisão e de acordo com um protocolo standard.<sup>29</sup>

- Deve estar disponível um corredor de 30 m, marcado a intervalos de 3 m
- O doente deve repousar durante, pelo menos, 10 minutos antes do teste e não deve ter realizado qualquer exercício vigoroso nas 2 horas anteriores
- Deve ser pedido ao doente para classificar a dispneia no basal
- O doente deve ser instruído para caminhar até à sua capacidade máxima, mas não para correr; o doente deve poder descansar quando necessário
- O supervisor deve contabilizar cada volta à medida que o doente a termina
- Deve ser pedido ao doente para classificar a dispneia no final do teste
- Sempre que o teste seja repetido, deve ser aproximadamente à mesma hora do dia



## Como é classificada a gravidade da HAP?

Após ter sido diagnosticada, a HAP é geralmente classificada de acordo com um sistema de classe funcional inicialmente desenvolvido pela *New York Heart Association* (NYHA) para a Insuficiência Cardíaca Crónica e depois adaptado para a HAP pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Esta classe funcional mede a gravidade da HAP e reflecte o impacto na vida do doente, em termos de actividade física e sintomas. Há quatro classes, sendo a classe I a menos grave e a classe IV a mais avançada (Tabela 1).<sup>26</sup>

Tabela 1. Classificação NYHA/OMS do Estado Funcional dos doentes com Hipertensão Pulmonar.<sup>26</sup>

### Classe Perfil de sintomatologia

**Classe I** Doentes com hipertensão pulmonar mas sem limitação da actividade física resultante. A actividade física normal não causa dispneia ou fadiga, dor torácica ou quase síncope.

**Classe II** Doentes com hipertensão pulmonar resultando numa limitação ligeira da actividade física. Estão confortáveis em repouso. A actividade física normal causa dispneia ou fadiga, dor torácica ou quase síncope.

**Classe III** Doentes com hipertensão pulmonar resultando em limitação acentuada da actividade física. Estão confortáveis em repouso. Menos actividade do que a actividade normal causa dispneia ou fadiga, dor torácica ou quase síncope.

**Classe IV** Doentes com hipertensão pulmonar com incapacidade de realizar qualquer actividade física sem sintomas. Estes doentes manifestam sinais de falência cardíaca direita. A dispneia e/ou fadiga podem estar presentes mesmo em repouso. O desconforto é aumentado por qualquer actividade física.



## Como é tratada a HAP?

Actualmente não há cura para a HAP, mas avanços na compreensão de como a doença se desenvolve (ver a secção: **Porque se desenvolve a HAP?**) significa que agora há tratamentos disponíveis que ajudaram a melhorar o prognóstico para os doentes com esta doença.

As principais opções de tratamento para os doentes com HAP são:<sup>26</sup>

**Tratamentos que são utilizados por rotina mas com pouca evidência de impacto positivo na progressão da doença:**

- **anticoagulantes**, como a varfarina, para responder às alterações trombóticas e potencial predisposição na microcirculação pulmonar para trombozes in-situ
- **bloqueadores dos canais de cálcio (BCCs)**. Menos de 10% dos doentes com HAPI beneficiam da terapêutica com BCCs. Este número é ainda mais baixo noutras formas de HAP. Os BCCs, se não forem utilizados nos candidatos adequados (doentes com vasorreactividade demonstrada durante o cateterismo cardíaco direito), podem diminuir o débito cardíaco e a resistência vascular sistémica sem qualquer melhoria na PAP e RVP e, conseqüentemente podem ser nocivos.<sup>27</sup>
- **diuréticos**, para o tratamento da falência cardíaca direita.
- **terapêutica com oxigénio**, para manter a saturação do oxigénio > 90% em todas as ocasiões.

## **Tratamentos que foram estudados especificamente na HAP**

- **antagonistas dos receptores da endotelina** – a endotelina está envolvida na patogénese da HAP pelas acções na vasculatura pulmonar. A endotelina está elevada em doentes com HAP e os níveis de endotelina estão directamente relacionados com o grau da doença e com o prognóstico. Os antagonistas dos receptores da endotelina (AREs) são tratamentos orais que ou bloqueiam apenas o receptor ETA ou ambos os receptores ET<sub>A</sub> e ET<sub>B</sub>.<sup>30,31</sup>
- **inibidores da fosfodiesterase 5** – agentes orais que induzem relaxamento e efeito antiproliferativo nas células musculares lisas pela prevenção da redução dos níveis de GMPc.
- **análogos da prostaciclina** – podem ser administrados por perfusão intravenosa contínua ou por perfusão subcutânea ou por um nebulizador intermitente. Até à presente data, os agentes orais mostraram efectividade limitada.

Em casos muito graves podem ser consideradas as opções cirúrgicas:

- **septostomia auricular por balão**
- **transplante cardíaco e pulmonar**

**No entanto, a utilização de transplantes está condicionada ao número limitado de doadores de órgãos.**





## Referências

1. Gaine SP, Rubin LJ. Primary Pulmonary Hypertension. *Lancet* 1998; 352: 719–25.
2. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:Suppl S: 5S–12S.
3. Lane KB, Machado RD, Pauciuolo MW et al. Heterozygous germline mutations in *BMP2R*, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. *Nat Genet* 2000;26(1):81-4.
4. Deng Z, Morse JH, Slager SL et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000 ;67(3):737-44.
5. McGoon M, Guterman D, Steen V et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126(1 Suppl): 14S–34S.
6. Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol* 1996;35(10):989-993.
7. Deanfield J, Thaulow E, Warnes C et al. Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2003; 24(11): 1035-84.
8. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation* 2005; 112(6): 828-35.
9. Speich R, Jenni R, Opravil M et al. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest*. 1991;100:1268-71.
10. Sitbon O, Gressin V, Speich R et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus - associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(11): 1212-7.
11. Lin EE, Rodgers GP, Gladwin MT. Hemolytic anemia-associated pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Curr Hematol Rep*. 2005;4(2):117-25.
12. Castro, O. Hoque M, Brown B.D. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. *Blood* 2003; 101: 1257-61
13. Peacock AJ. Treatment of pulmonary hypertension. *BMJ* 2003; 326: 835-6.
14. Humbert M, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet encyclopaedia*, Nov 2004.
15. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Pulmonary Arterial Hypertension in France: Results from a National Registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(9): 1023-30.
16. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P et al. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991; 114:464-9.
17. Vancheeswaran R, Magoulas T, Efrat G et al. Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets-a marker of fibrosis or vascular dysfunction? *J Rheum* 1994; 21:1838-44.
18. Yoshibayashi M, Nishioka K, Nakao K et al. Plasma endothelin concentrations in patients with pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. Evidence for increased production of endothelin in pulmonary circulation. *Circulation* 1991; 84:2280-5.
19. Galie N, Grigioni F, Bacchi-Reggiani L et al. Relation of endothelin-1 to survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur J Clin Invest* 1996 ;26 :A48.

20. Clozel M , Gray GA. Are there different ETB receptors mediating constriction and relaxation? *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26:S262-4.
21. MacGreggor AJ, Canavan R, Knight C et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(4):453-9.
22. Loyd JE, Butler MG, Foround TM et al. Genetic anticipation and abnormal gender ratio at birth in familial primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 93-7.
23. Rubin LJ. Therapy of pulmonary hypertension: the evolution from vasodilators to antiproliferative agents. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166: 1308-9.
24. Ono F, Nagaya N, Okamura H et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction. *Chest*. 2003;123: 1583-8.
25. Galie N, Manes A, Branzi A. Emerging medical therapies for pulmonary arterial hypertension. *Prog Cardio Dis* 2003;45: 213-24.
26. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43 (Suppl S): 40S-47S.
27. Sitbon O, Humbert M, Jais X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 11:3105-11.
28. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest* 2001; 119(1): 256-70.
29. ATS. ATS statement: guidelines for the 6-minute walk test. *Am J Crit Care* 2002; 166: 111-
30. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001;358:1119-23.
31. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RG et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.





**Para informações adicionais visite [www.hap-info.com.pt](http://www.hap-info.com.pt)**



**ACTELION**

Creative Science for Advanced Medicine

**ACTELION PHARMACEUTICALS PORTUGAL, Lda.**

Praça Marquês de Pombal, 15 - 8º

1250-163 LISBOA

Tel. 21 358 61 20 • Fax 21 358 61 29

[www.actelion.com](http://www.actelion.com)