10 ATUALIZAÇÃO EM HIPERTENSÃO PULMONAR PRIMÁRIA

Dr. Rogério Souza
Médico Assistente Doutor do Serviço de Pneumologia InCor / HCFMUSP
Dr. João Marcos Salge
Médico Assistente do Serviço de Pneumologia InCor / HCFMUSP
Dr. Marcelo Hisato Kuwakino
Médico Colaborador do Serviço de Pneumologia InCor / HCFMUSP

Introdução

A hipertensão pulmonar é uma manifestação de várias doenças que acometem tanto o sistema cardiovascular, quanto o sistema respiratório. Define-se como hipertensão pulmonar a presença de pressão média de artéria pulmonar ≥ 25 mmHg em repouso, ou ≥ 30 mmHg no exercício [1].

O reconhecimento de uma doença vascular como causa de hipertensão pulmonar foi descrito pela primeira vez em 1891, por Romberg [2]. O termo hipertensão pulmonar primária foi, porém, utilizado pela primeira vez em 1951, por Dresdale [3]. Esse termo, em uso até os dias atuais, passou a descrever os quadros de hipertensão pulmonar em que um fator causal relacionado à hipertensão não fosse identificado [4].

Dessa maneira, classificava-se a hipertensão pulmonar em primária (ou idiopática) e secundária (ou com causa conhecida). Com o passar do tempo, várias situações clínicas que predispunham ou cursavam com hipertensão pulmonar foram identificadas, o que fez com que o diagnóstico de hipertensão pulmonar primária fosse se tornando, cada vez mais, um diagnóstico de exclusão.

A baixa capacidade de estratificação dessa classificação clínica/etiológica da hipertensão pulmonar, além do fato dela privilegiar o desconhecimento a respeito da HPP, fizeram com que, em 1998, a Organização Mundial de Saúde adotasse uma nova classificação para os quadros de hipertensão pulmonar, pautada principalmente no sítio ou mecanismo fisiopatológico envolvido com o achado de hipertensão pulmonar [5]. Essa nova classificação pode ser visualizada na Tabela 1.

Tabela 1
Classificação diagnóstica
1 - Hipertensão pulmonar arterial
- 1.1- Hipertensão pulmonar primária
  - a) Esporádica
  - b) Familiar
- 1.2 -Relacionada a:
  - a) Doenças do Colágeno
  - b) Shunts sistêmicos / pulmonares congênitos
  - c) Hipertensão portal
  - d)Infecção pelo HIV
  - e)Drogas / toxinas
    - 1– Anorexígenos
    - 2–Outras
  - f) Hipertensão pulmonar persistente do neonato
  - g) Outras

2 – Hipertensão pulmonar venosa
- 2.1 Cardiopatia de câmaras esquerdas
- 2.2 Valvopatias esquerdas
- 2.3 Compressão extrínseca das veias pulmonares
  - a)Mediastinite fibrosante
  - b)Tumores / adenopatias
- 2.4 Doença Pulmonar veno-oclusiva
- 2.5 Outras

3 – Hipertensão pulmonar associada a pneumopatia e / ou hipóxia

3.1 DPOC

3.2 Doença intersticial pulmonar

3.3 Doenças respiratórias relacionadas ao sono

3.4 Hipoventilação alveolar

3.5 Exposição crônica a altas altitudes

3.6 Doença pulmonar neonatal

3.7 Displasia alvéolo-capilar

3.8 Outras

4 – Hipertensão pulmonar devido a doença embólica e / ou trombótica crônica

4.1 Obstrução tromboembólica das artérias pulmonares proximais

4.2 Obstrução de artérias pulmonares distais

a)Embolia pulmonar

b)Trombose *in situ*

c)Anemia falciforme

5 – Hipertensão pulmonar devido a afecções dos vasos pulmonares

5.1 Inflamatória

a)Esquistossomose, sarcoidose

b)Outras

5.2 Hemangiomatose capilar pulmonar

Esse tipo de abordagem permite, já em um primeiro momento, a estratificação de risco de desenvolvimento de hipertensão pulmonar associada a uma condição pré-existente, o que, certamente, leva a uma abordagem diferenciada dos pacientes com pré-disposição à hipertensão pulmonar.

Epidemiologia

Estima-se que a incidência de HPP nas populações européias e norte-americanas seja de aproximadamente 1 a 2 casos por milhão por ano; sendo que, condições que predispõem ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar, como por exemplo, o uso de moderadores de apetite, possam elevar essa incidência em até 25 vezes [6 7 8].

Cerca de 6% dos casos de HPP são descritos como casos familiares. Do estudo desses casos, conclui-se que a doença tem transmissão autossômica dominante, com penetrância incompleta, tendo sido identificado no braço longo do cromossomo 2, pelo menos um gene responsável por essa forma da doença, chamado PPH1 [9].

O diagnóstico da doença se faz, em geral, na quarta década de vida, existindo uma predominância clara no sexo feminino, tanto nos casos em crianças quanto em adultos, que chega a ser até 3 vezes maior que no sexo masculino [10].

Além dos casos familiares e da predominância da HPP no sexo feminino, vários outros fatores são considerados como fatores de riscos para o desenvolvimento da doença; esses fatores, assim como o grau de evidência como risco de doença, podem ser vistos na Tabela 2 [5].

Tabela 2 - Classificação do risco de desenvolvimentode hipertensão pulmonar

A – Drogas e Toxinas

1 – Risco estabelecido

•Aminorex

•Fenfluramina

•Óleo de colza

2 – Risco muito provável

•Anfetaminas

•Triptofano

3 – Risco possível

•Meta-anfetaminas

•Cocaína

•Quimioterápicos

4 – Risco pouco provável

•Anti-depressivos

•Anticoncepcionais orais

•Terapia estrogênica

•Tabagismo

B – Condições médicas e demográficas

1 – Risco estabelecido

•Sexo feminino

2 – Risco possível

•Gestação

•Hipertensão arterial sistêmica

3 – Risco pouco provável

•Obesidade

C – Doenças

1 – Risco estabelecido

•Infecção pelo HIV

2 – Risco muito provável

•Hepatopatia com hipertensão portal

•Doenças do Colágeno
•Shunts cardíacos pulmonares-sistêmicos

3 – Risco possível
•Doenças da tireóide
•Terapia estrogênica
•Tabagismo

Fisiopatologia

A HPP é uma doença classicamente descrita como de acometimento dos ramos arteriais da circulação pulmonar [11], embora os acometimentos capilar e venoso também sejam descritos, mas com menor importância [12]. Exceção se faz à apresentação veno-oclusiva da hipertensão pulmonar primária, na qual o acometimento venular é o mais significativo [13].

O conceito de perda de complacência vascular é o principal responsável pelo entendimento da fisiopatologia da hipertensão pulmonar. A circulação pulmonar apresenta menor espessura muscular em sua camada média, caracterizando-se, assim, como uma circulação do tipo alto fluxo com baixa pressão, ou seja, de alta complacência [14]. É justamente a alteração na complacência do sistema circulatório pulmonar que vai ser responsável pela limitação característica de pacientes com hipertensão pulmonar.

De uma forma geral, três mecanismos estão intimamente ligados à fisiopatologia da perda de complacência vascular ora mencionada:

a)Vasoconstrição
b)Remodelação Vascular
c)Trombose *in situ*

Um esquema bastante interessante foi sugerido para explicar os eventos responsáveis pela patogênese da hipertensão pulmonar primária [15] (Figura 1). Acredita-se, porém, que outros quadros de hipertensão pulmonar assumam características muito semelhantes, divergindo na seqüência inicial dos eventos.

Apresentação Clínica

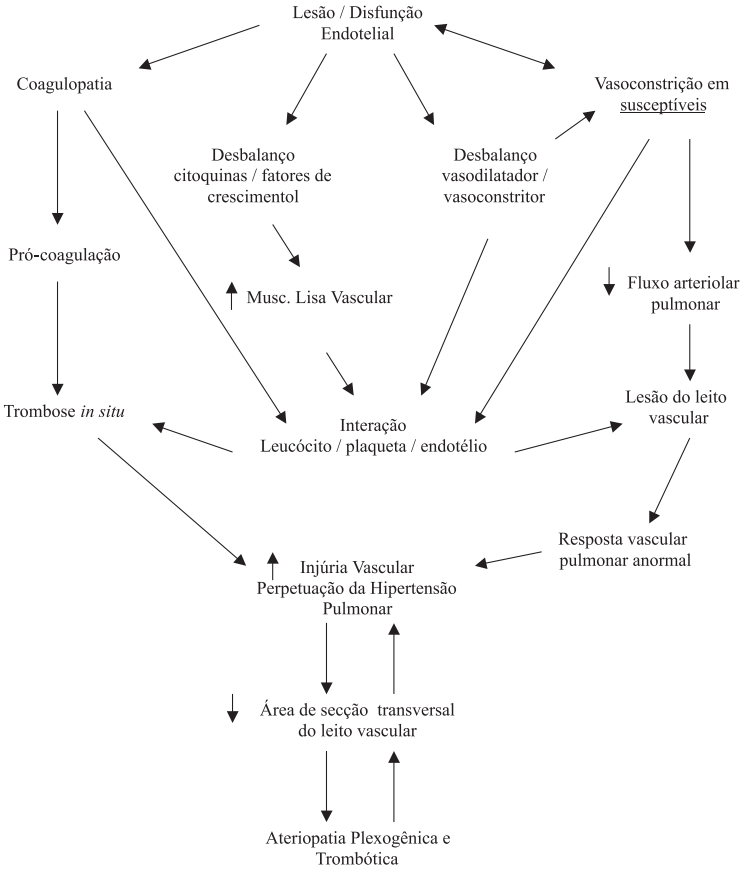
O sintoma mais precoce da HPP é dispnéia aos esforços, que por ser extremamente inespecífico, acaba, na maior parte dos casos, sendo atribuída à falta de preparo físico. A dispnéia tem caráter progressivo, no evoluir da doença, e reflete a incapacidade de se aumentar o débito cardíaco adequadamente durante o esforço. [1 11]

Outros sintomas incluem ainda: síncope ou pré-sincope (relacionada à gravidade da doença); dor precordial (relacionada à isquemia do ventrículo direito), cansaço e edema periférico.

Cerca de 10% dos pacientes apresentam fenômeno de Raynaud, também associado à maior gravidade da doença, mesmo sem o diagnóstico de qualquer colagenose. Outro sintoma relativamente freqüente é o de rouquidão, causada pela compressão extrínseca do nervo laríngeo recorrente (por ramos dilatados da artéria pulmonar).

Os sinais encontrados no exame físico variam muito com o desenvolver da doença; desde um exame físico praticamente normal no início dos sintomas, o que acaba retardando o diagnóstico por até 2 anos[10]; até os achados característicos de insuficiência cardía-

Figura 1: Possível Patogênese para Hipertensão Pulmonar Primária



ca direita, com estase jugular, hepatomegalia, edema de membros inferiores e ainda hiperfonese de B2 e presença de B3 e B4.

Investigação diagnóstica

Um algoritmo diagnóstico bastante interessante foi proposto por Gaine em 1998, e, embora vários novos exames ou ainda novas abordagens possam ser feitas, serve como base para a investigação diagnóstica padrão a ser feita frente a um quadro de hipertensão pulmonar diagnosticada ou suspeita (Figura 2). [1]

Ecocardiografia com Doppler

Na suspeita de hipertensão pulmonar, a ecocardiografia é, na maioria das vezes, o primeiro exame a indicar a presença de hipertensão arterial pulmonar. Os achados ecocadiográficos incluem: aumento de câmaras direitas, insuficiência tricúspide, movimento paradoxal do septo interventricular e menos comumente derrame pericárdico e insuficiência tricúspide. [10 16]

A ecocardiografia tem ainda como fator de grande importância, a capacidade de estimar os valores pressóricos do sistema arterial pulmonar, o que possibilita o acompanhamento da doença ao longo do tratamento[17]. Para essa estimativa, vários índices são utilizados, entre eles: a velocidade do refluxo tricúspide; o tempo de aceleração do fluxo pela valva pulmonar; as dimensões do ventrículo direito e a variação do calibre da veia cava inferior ao longo ciclo respiratório, por exemplo.

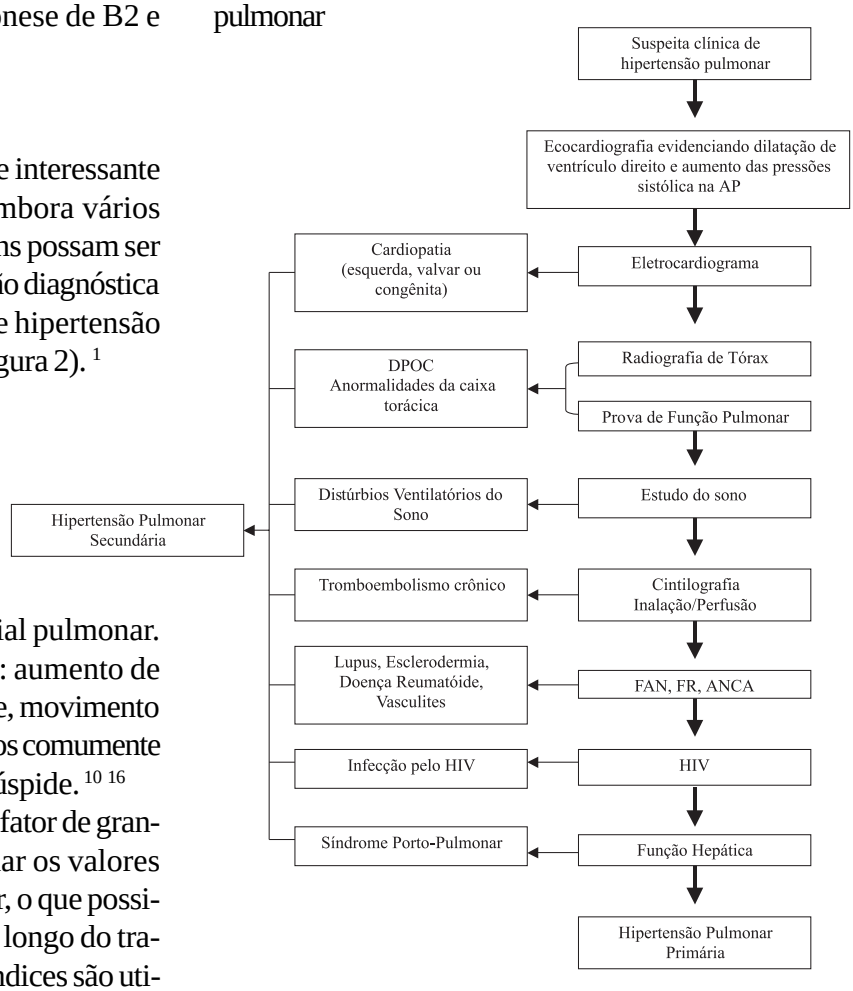
A ecocardiografia transesofágica traz ainda acréscimos na investigação da hipertensão pulmonar, por aumentar a sensibilidade diagnóstica de defeitos cardíacos congênitos, porém sua indicação deve ser individualizada.

Radiografia de Tórax

A radiografia de tórax tem achados diversos no decorrer da doença, sendo normal em boa parte dos casos no início dos sintomas. Seus achados mais característicos incluem o aumento no calibre dos troncos arteriais pulmonares e a dilatação das câmaras direitas. [4]

A radiografia de tórax tem ainda função na investigação das doenças do parênquima pulmonar que podem levar ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar secundária, como por exemplo DPOC e doenças intersticiais pulmonares. (FIGURA 3)

Figura 2 – Algoritmo de investigação da hipertensão pulmonar



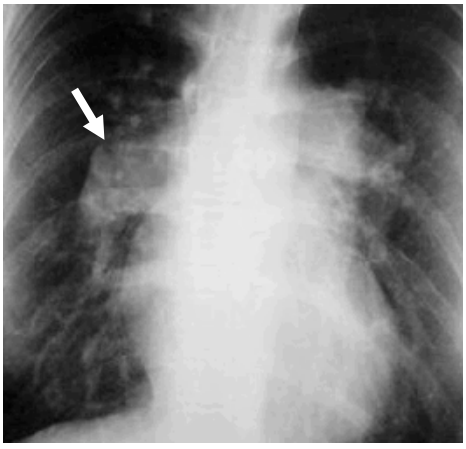


Figura 3: Radiografia de tórax evidenciando aumento importante do calibre das artérias pulmonares (seta)

Tomografia de Tórax

A tomografia de tórax vem ganhando cada vez mais importância no estudo de pacientes com hipertensão pulmonar, por permitir o estudo combinado do parênquima e da circulação pulmonar.

A tomografia de alta resolução permite o reconhecimento do acometimento do interstício pulmonar assim como do padrão de doença veno-oclusiva, variante rara da hipertensão pulmonar primária, de maior gravidade, cujo diagnóstico é, em grande parte, dependente do reconhecimento do padrão radiológico. [18]

A tomografia de alta resolução permite, ainda, a identificação de sinais sugestivos de hipertensão pulmonar, como o alargamento do tronco da artéria pulmonar e a presença de relação entre o diâmetro artéria e o diâmetro do brônquio adjacente maior do que 1. Mais recentemente, o desenvolvimento da angiografia pulmonar pela tomografia vem permitindo o estudo do padrão tromboembólico como causa de hipertensão pulmonar, anteriormente só estudado através do mapeamento de inalação perfusão e da angiografia pulmonar convencional. [19] (FIGURA 4)

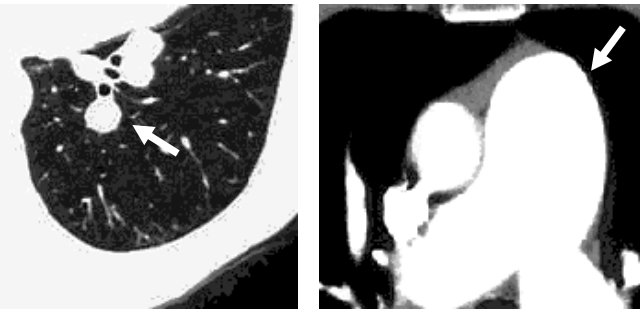


Figura 4: Tomografia de tórax evidenciando aumento da relação artéria/brônquio (seta – à esquerda) e aumento do diâmetro do tronco arterial pulmonar (seta à direita)

Provas de função pulmonar

A realização de provas de função pulmonar é passo obrigatório na investigação de quadros de hipertensão pulmonar, por permitir avaliar a presença de doenças pulmonares outras, assim como quantificar sua gravidade, particularmente nos padrões obstrutivos.

Na HPP, os achados espirométricos e nos volumes pulmonares são habitualmente normais, embora um padrão de restrição leve seja relativamente comum. Já a capacidade de difusão do monóxido de carbono é geralmente diminuída, sendo que esta diminuição não tem correlação direta com a gravidade da doença vascular pulmonar.

Mapeamento pulmonar de inalação/perfusão

Por sua baixa invasividade e alta sensibilidade diagnóstica, o mapeamento de inalação/perfusão é, ainda hoje, o exame de escolha na investigação e exclusão dos quadros tromboembólicos crônicos como causa de hipertensão pulmonar; embora, como já foi mencionado, o valor da angiografia através da tomografia de tórax venha aumentando com o desenvolver da técnica.

Nos casos em que o mapeamento pulmonar não é capaz de excluir a presença de tromboembolismo ou quando são constatados múltiplos defeitos de perfusão, a realização da arteriografia pulmonar se faz necessária, inclusive para se avaliar a possibilidade de resolução cirúrgica do quadro (p.e. tromboendoarterectomia). [11 10 20]

Estudo do sono

Pacientes com hipertensão pulmonar que apresentem sintomatologia compatível com distúrbios do sono (principalmente sonolência diurna), devem ser submetidos a uma polissonografia, uma vez que até 20% dos pacientes com apnéia do sono apresentam hipertensão pulmonar. [21]

Estudo da Função Hepática

Pacientes com hipertensão portal têm maior chance de desenvolver hipertensão pulmonar concomitante, caracterizando assim a síndrome porto-pulmonar (não confundir com síndrome hepato-pulmonar, onde a resistência vascular pulmonar é baixa, pois o que ocorre é justamente vasodilatação pulmonar, com aparecimento de efeito shunt levando a hipoxemia e aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio). A síndrome porto-pulmonar acontece, em geral, em pacientes com hepatopatia associada (apenas 10% dos pacientes apresentam hipertensão portal de causa não hepática); porém a gravidade da síndrome não esta relacionada à gravidade da hepatopatia e em virtude disso, o real papel do transplante hepático na síndrome porto-pulmonar ainda não está estabeleci-

do. O reconhecimento da síndrome porto-pulmonar se faz necessário porque exercerá influência direta tanto no tratamento da hipertensão pulmonar, quanto no tratamento da hepatopatia, quando existente.[22]

Sorologias

Entre os exames sorológicos a se solicitar, durante a investigação da hipertensão pulmonar, podemos caracterizar 2 objetivos: detecção do HIV e detecção de colagenose oculta.

HIV – Cerca de 0,5% dos pacientes soropositivos apresentam hipertensão pulmonar. Embora parte desses pacientes apresentem infecções pulmonares de repetição, que poderiam justificar a presença de hipertensão pulmonar, parte deles nunca tiveram quadros respiratórios; nesses casos, o mecanismo envolvido na gênese da hipertensão pulmonar e o motivo da maior incidência neste grupo ainda não foram esclarecidos. [23]

Detecção de colagenose oculta – embora não seja o mais freqüente, muitas das doenças do colágeno podem ter como manifestação inicial, o acometimento vascular pulmonar ou, ainda, ter esse quadro como única manifestação pulmonar, mesmo em vigência de um quadro sistêmico exuberante. Isso tem particular importância na esclerodermia. Dessa forma, devem ser solicitadas como investigação inicial nos pacientes com hipertensão pulmonar, as dosagens de FAN, FR e ANCA. [1 11]

Tratamento

Estabelecido o diagnóstico de HPP, a abordagem terapêutica se divide em 2 etapas distintas: tratamento dos fenômenos associados e vasodilatação pulmonar. Um algoritmo de tratamento da HPP pode ser visualizado na figura 5. [24]

Tratamento dos fenômenos associados

Várias medicações são utilizadas no controle clínico de pacientes com hipertensão pulmonar primária, independente da terapia vasodilatadora. A seguir discutiremos as mais utilizadas, com ênfase na sua aplicação clínica.

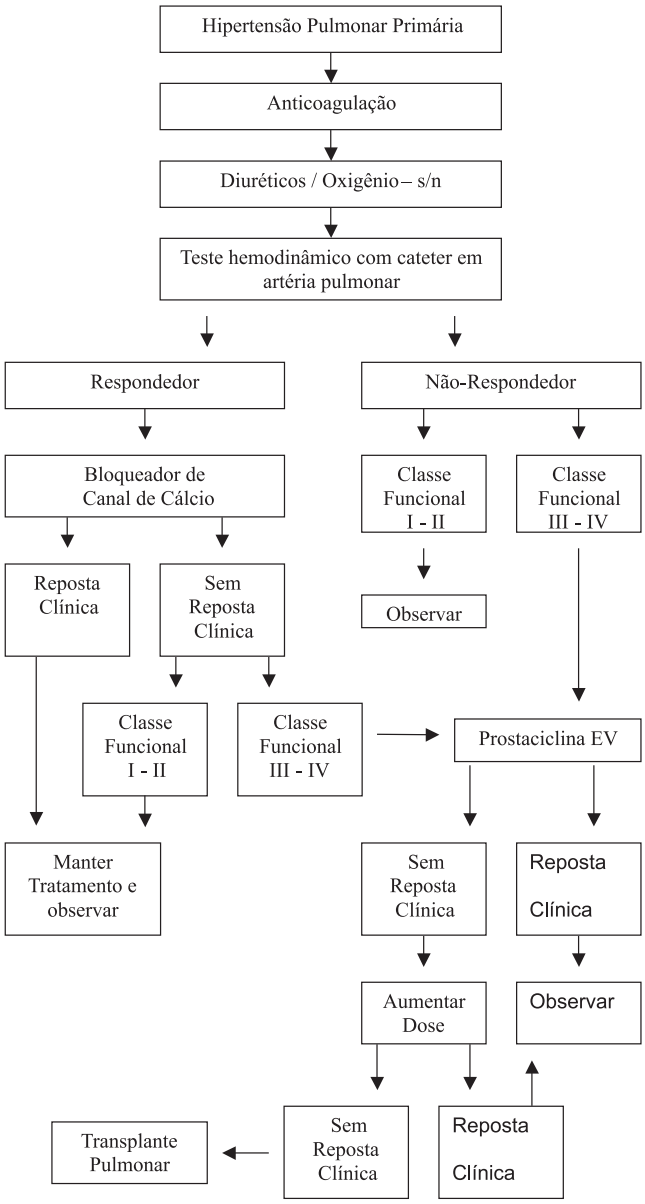
1 - *Anticoagulação*

Dentre as complicações relacionadas à hipertensão pulmonar que necessitam ser tratadas, os fenômenos trombóticos têm particular importância. O uso de anticoagulantes na prevenção desses fenômenos aumentou a sobrevida de pacientes com hipertensão pulmonar primária de 31% para 62% [25]. Esses fenômenos trombóticos estariam relacionados não apenas à presença de baixo fluxo na circulação pulmonar, mas também a uma injúria endotelial [13]. De forma geral, procura-se manter o paciente com hipertensão pulmonar primária sob anticoagulação tendo-se como objetivo manter o INR próximo a 2. [5 1 11]

2 - *Digoxina*

O uso de digoxina na HPP ainda é controverso, embora evidências mais recentes têm sustentado esse uso. A digoxina, como agente inotrópico, é o principal

Figura 5 – Algoritmo de tratamento da HPP



foco de discussão; até que ponto ela consegue contrapor os efeitos inotrópicos negativos dos bloqueadores de canal de cálcio ainda não foi totalmente determinado, embora esse efeito lhe tenha sido creditado [5] por outro lado, o uso de digoxina em pacientes com HPP mostrou reverter a ativação neurohormonal existente, com a diminuição do nível sérico de aminas simpatomiméticas. [11]

3 - *Diuréticos*

O uso de diuréticos visa o controle do edema nos paciente HPP; edema esse secundário tanto ao aumento do volume intravascular de pacientes com disfunção ventricular direita grave, quanto secundário ao uso de altas doses de bloqueadores de canal de cálcio. [1]

4 - *Oxigênio*

O uso de oxigênio em pacientes com HPP não mostrou benefício a longo prazo, exceto nos pacientes que apresentavam hipoxemia em repouso ou após atividade física; portanto, a indicação de oxigênio domiciliar segue praticamente as mesmas orientações das outras doenças respiratórias. [1]

Vasodilatação pulmonar

A utilização de drogas que tivessem ação exclusiva sobre a circulação pulmonar, de forma a provocar vasodilatação com conseqüente queda da resistência vascular pulmonar e aumento do débito cardíaco, seria a terapia de escolha para pacientes com hipertensão pulmonar. Essa porém, não é uma realidade em virtude unicamente do termo "exclusiva". Não existem, hoje, drogas que tenham ação exclusiva sobre o sistema vascular pulmonar, de forma que o direcionamento maior dos estudos visando a vasodilatação pulmonar é descobrir drogas que tenham ação "predominante" no sistema vascular pulmonar, com baixa repercussão sistêmica.

Como já descrito, o fenômeno de vasoconstrição tem particular importância na gênese da hipertensão pulmonar; porém, os pacientes com hipertensão pulmonar primária apresentam graus heterogênios de vasoconstrição, o que faz com que não haja uma resposta uniforme ou previsível às terapias vasodilatadoras existentes atualmente.

A resposta de vasodilatação ideal seria aquela em que houvesse uma redução significativa da resistência vascular pulmonar, com aumento do débito cardíaco em conseqüência. O problema é que apenas 20 a 30 % dos pacientes apresentam esse tipo de resposta. [25]

A descoberta dessa "população de respondedores" dentre os pacientes com hipertensão pulmonar primária tem particular importância, pois a abordagem terapêutica quanto à vasodilatação é particularizada quanto a "respondedores" e "não respondedores" .

Para a caracterização de pacientes em "respondedores" e "não-repondedores", faz-se o teste hemodinâmico com vasodilatadores de curta duração. Esse teste é realizado através da cateterização da artéria pulmonar, o que permite avaliar as pressões da artéria pulmonar, e da medida do débito cardíaco (no caso do cateter de Swan-Ganz – através da técnica de termodiluição); esses dados, em última análise, permitem o cálculo da resistência vascular pulmonar.

Até o momento, medidas não invasivas do débito cardíaco não mostraram confiabilidade e reprodutibilidade suficiente que suportem o seu em vez da cateterização da artéria pulmonar

Após a obtenção desses parâmetros na condição basal do paciente, faz-se a administração do vasodilatador de curta duração. Os vasodilatadores utilizados atualmente nesse teste hemodinâmico são: prostaciclina endovenosa; adenosina endovenosa e o óxido nítrico inalatório.

Segue-se, então, a obtenção dos mesmos parâmetros em vigência dos vasodilatadores. São considerados "respondedores" os pacientes que apresentarem queda de 20% na resistência vascular pulmonar e manutenção ou preferencialmente aumento no débito cardíaco. Os pacientes "respondedores" são os que demonstraram benefício com o uso prolongado de bloqueadores de canal de cálcio, em altas doses, sendo que os mais utilizados são a Nifedipina e o Diltiazem, embora já existam alguns trabalhos com amlodipina. O uso dos bloqueadores de canal de cálcio em pacientes "não-respondedores" pode estar relacionado com maior número de complicações hemodinâmicas, não sendo , portanto, recomendado. [25]

Os pacientes "não-respondedores" ou aqueles que apresentam deterioração clínica em vigência de bloqueador de canal de cálcio têm indicação de utilizar prostaciclina ou seus análogos. A prostaciclina é um vasodilatador produzido pelo endotélio vascular.

Vários estudos demonstraram que os níveis séricos de prostaciclina estão diminuídos na hipertensão pulmonar primária. Foram esses achados preliminares que incentivaram o uso da prostaciclina em ensaios clínicos. O uso endovenoso contínuo de prostaciclina demonstrou benefícios hemodinâmicos, clínicos e na diminuição da mortalidade de pacientes com HPP. [27]

As grandes limitações ao uso da prostaciclina em nosso meio são o custo excessivo da medicação, principalmente para a importação, uma vez que não existe fabricação no Brasil; e a manutenção de um cateter central por longo período.

Novas drogas para o tratamento da HPP

Várias outras medicações que interferem na cascata de eventos da HPP vêm sendo desenvolvidas nos últimos anos. Algumas já estão aprovadas para uso clínico enquanto que as demais estão em estudos fase III ou IV.

Iloprost

O Iloprost é um análogo da prostaciclina, que tem como característica a sua maior estabilidade e meia-vida. Vários estudos já demonstraram a eficácia do uso inalatório do iloprost em HPP e em hipertensão pulmonar secundária a colagenoses. [28 29]

A medicação, porém, também apresenta custo elevado e exige um grande número de inalações diárias, o que limita, em parte, a aderência ao tratamento. Vem sendo desenvolvida uma apresentação em aerosol na tentativa de diminuir essa limitação.

Beraprost

O beraprost é um análogo oral da prostaciclina. Estudos prospectivos estão sendo levados a termo, embora já existam estudos retrospectivos não controlados evidenciando melhora da sobrevida dos pacientes com HPP quando comparado a controles históricos.

Bostenan e Sitaxsentan

São inibidores da endotelina, com formulações orais. A endotelina é um potente vasoconstritor cujo nível sérico se encontra elevado em pacientes com hipertensão pulmonar, podendo, portanto, fazer parte da fisiopatologia da HPP. A eficácia clínica dos inibidores de endotelina na HPP ainda não foi comprovada.

Remodulin

É um outro análogo da prostaciclina, mais estável, de uso subcutâneo através de uma bomba de microinfusão. Sua estabilidade em temperatura ambiente se apresenta como uma vantagem em relação à prostaciclina (que necessita refrigeração contínua). No momento foram encerrados os estudos fase IV, sendo aguardada a sua liberação para uso clínico nas EUA.

Sildenafil

Existem relatos isolados de pacientes com HPP que mantiveram a resposta terapêutica após a interrupção do uso de prostaciclina e início do uso de sildenafil. Seu papel no controle da pressão arterial pulmonar, através da indução de liberação de óxido nítrico, começa a ser melhor estudado agora.

Tratamento cirúrgico da HPP

São duas as alternativas cirúrgicas para o tratamento da HPP: o transplante pulmonar e a septostomia atrial.

A septostomia atrial é uma alternativa de tratamento em locais onde o transplante pulmonar ainda é incipiente e para pacientes que apresentem insuficiência ventricular direita recorrente apesar da otimização do tratamento. É ainda, um procedimento reservado a centros de referência no tratamento de hipertensão pulmonar e com experiência na realização de septostomias. Os pacientes deverão ter saturação arterial de oxigênio de pelo menos 90% antes do procedimento, uma vez que a criação do shunt direita-esquerda certamente leva a uma queda acentuada desses valores. [30 5]

O transplante pulmonar, por sua vez, é a alternativa terapêutica reservada aos casos com falha no controle clínico. Cerca de 3,9% dos transplantes unilaterais de pulmão e 9,2% dos bilaterais têm HPP como doença de base, segundo o registro da Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão no ano 2000.

A principal indicação de transplante pulmonar para pacientes com hipertensão pulmonar é a deterioração funcional (classe funcional III ou IV NYHA) em vigência de tratamento otimizado; embora, indicações baseadas em critérios hemodinâmicos também sejam

bastante utilizadas, em função de refletirem um critério objetivo de prognóstico a médio prazo. [5]

Conclusões

A HPP é uma doença rara, com baixa taxa de sobrevida (64% em 1 ano e 48% em 3 anos) [1], cujas perspectivas de tratamento vem aumentando ao longo dos últimos anos. As alternativas terapêuticas existentes chegam a prolongar a sobrevida de modo até mais efetivo que o transplante pulmonar [24]; porém a complexidade que envolve a fisiopatologia da doença, sua apresentação clínica e investigação diagnóstica, ainda tornam mandatória a criação de centros de referência em hipertensão pulmonar e o encaminhamento desses pacientes para acompanhamento conjunto nesses centros.

As perspectivas criadas com os estudos genéticos e de função endotelial prometem alterar por completo o que se entende hoje como tratamento da HPP; porém, somente o trabalho combinado entre os médicos e os centros de referência, e o acesso às medicações disponíveis, é que farão com que a hipertensão pulmonar primária deixe de ser esse problema de saúde ainda "não diagnosticado" em nosso país.

Referência bibliogrfica

1.GAINE, S.P. and RUBIN, L.J., *Primary pulmonary hypertension.* Lancet, 1998. **352**(9129): p. 719-25.

2.COPPOLA, E., *The discovery of the pulmonary circulation: a new aproach.* Bull Hist Med, 1957: p. 44-77.

3.DRESDALE, D., SCHULTZ, M., and MICHTOM, R., *Primary Pulmonary Hypertension.* Am J Med, 1951. **11**: p. 686-705.

4.RUBIN, L.J., *Primary pulmonary hypertension.* N Engl J Med, 1997. **336**(2): p. 111-7.

5.RICH, S. *Primary Pulmonary Hypertension*. in *Executive Summary from the World Symposium - Primary Pulmonary Hypertension*. 1998: World Health Organization.

6.ABENHAIM, L., MORIDE, Y., BRENOT, F., RICH, S., BENICHOU, J., KURZ, X., HIGENBOTTAM, T., OAKLEY, C., WOUTERS, E., AUBIER, M., SIMONNEAU, G., and BEGAUD, B., *Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group.* N Engl J Med, 1996. **335**(9): p. 609-16.

7.MCDONNELL, P.J., TOYE, P.A., and HUTCHINS, G.M., *Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related?* Am Rev Respir Dis, 1983. **127**(4): p. 437-41.

8.SIMONNEAU, G., FARTOUKH, M., SITBON, O., HUMBERT, M., JAGOT, J.L., and HERVE, P., *Primary pulmonary hypertension associated with the use of fenfluramine derivatives.* Chest, 1998. **114**(3 Suppl): p. 195S-199S.

9.NICHOLS, W.C., KOLLER, D.L., SLOVIS, B., FOROUD, T., TERRY, V.H., ARNOLD, N.D., SIEMIENIAK, D.R., WHEELER, L., PHILLIPS, J.A., 3RD, NEWMAN, J.H., CONNEALLY, P.M., GINSBURG, D., and LOYD, J.E., *Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-32.* Nat Genet, 1997. **15**(3): p. 277-80.

10.RICH, S., DANTZKER, D.R., AYRES, S.M., BERGOFSKY, E.H., BRUNDAGE, B.H., DETRE, K.M., FISHMAN, A.P., GOLDRING, R.M., GROVES, B.M., KOERNER, S.K., and ET AL., *Primary pulmonary hypertension. A national prospective study.* Ann Intern Med, 1987. **107**(2): p. 216-23.

11.PEACOCK, A.J., *Primary pulmonary hypertension.* Thorax, 1999. **54**(12): p. 1107-18.

12.PIETRA, G.G., EDWARDS, W.D., KAY, J.M., RICH, S., KERNIS, J., SCHLOO, B., AYRES, S.M., BERGOFSKY, E.H., BRUNDAGE, B.H., DETRE, K.M., and ET AL., *Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry.* Circulation, 1989. **80**(5): p. 1198-206.

13.WAGENWOORT, C.A., *Primary pulmonary hypertension: pathology*, in *Pulmonary Circulation handbook for clinicians*, A. PEACOCK, Editor. 1996: London. p. 325-38.

14.PIETRA, G.G., *The Normal Pulmonary Vasculature*, in *Primary Pulmonary Hypertension*, L. RUBIN and S. RICH, Editors. 1997, Marcel Dekker: New York. p. 20-5.

15.RUBIN, L.J., *Primary pulmonary hypertension.* Chest, 1993. **104**(1): p. 236-50.

16.HINDERLITER, A.L., WILLIS, P.W.T., LONG, W., CLARKE, W.R., RALPH, D., CALDWELL, E.J., WILLIAMS, W., ETTINGER, N.A., HILL, N.S., SUMMER, W.R., DE BIOSBLANC, B., KOCH, G., LI, S., CLAYTON, L.M., JOBSIS, M.M., and CROW, J.W., *Frequency and prognostic significance of pericardial effusion in primary pulmonary hypertension. PPH Study Group. Primary pulmonary hypertension.* Am J Cardiol, 1999. **84**(4): p. 481-4, A10.

17.HINDERLITER, A.L., WILLIS, P.W.T., BARST, R.J., RICH, S., RUBIN, L.J., BADESCH, D.B., GROVES, B.M., MCGOON, M.D., TAPSON, V.F., BOURGE, R.C., BRUNDAGE, B.H., KOERNER, S.K., LANGLEBEN, D., KELLER, C.A., MURALI, S., URETSKY, B.F., KOCH, G., LI, S., CLAYTON, L.M., JOBSIS, M.M., BLACKBURN, S.D., JR., CROW, J.W., and LONG, W.A., *Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. Primary Pulmonary Hypertension Study Group.* Circulation, 1997. **95**(6): p. 1479-86.

18.MANDEL, J., MARK, E.J., and HALES, C.A., *Pulmonary veno-occlusive disease.* Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(5): p. 1964-73.

19.REMY-JARDIN, M. and REMY, J., *Spiral CT angiography*

of the pulmonary circulation. Radiology, 1999. **212**(3): p. 615-36.
20.RICH, S., *Primary pulmonary hypertension: modes of diagnosis and aggressive treatment with vasodilators.* Mt Sinai J Med, 1990. **57**(2): p. 63-74.
21.KESSLER, R., CHAOUAT, A., WEITZENBLUM, E., OSWALD, M., EHRHART, M., APPRILL, M., and KRIEGER, J., *Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences.* Eur Respir J, 1996. **9**(4): p. 787-94.
22.HERVE, P., LEBREC, D., BRENOT, F., SIMONNEAU, G., HUMBERT, M., SITBON, O., and DUROUX, P., *Pulmonary vascular disorders in portal hypertension.* Eur Respir J, 1998. **11**(5): p. 1153-66.
23.MESA, R.A., EDELL, E.S., DUNN, W.F., and EDWARDS, W.D., *Human immunodeficiency virus infection and pulmonary hypertension: two new cases and a review of 86 reported cases.* Mayo Clin Proc, 1998. **73**(1): p. 37-45.
24.GAINE, S.P. and RUBIN, L.J., *Medical and surgical treatment options for pulmonary hypertension.* Am J Med Sci, 1998. **315**(3): p. 179-84.
25. RICH, S., KAUFMANN, E., and LEVY, P.S., *The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension.* N Engl J Med, 1992. **327**(2): p. 76-81.
27.BARST, R.J., RUBIN, L.J., LONG, W.A., MCGOON, M.D., RICH, S., BADESCH, D.B., GROVES, B.M., TAPSON, V.F., BOURGE, R.C., BRUNDAGE, B.H., and ET AL., *A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group.* N Engl J Med, 1996. **334**(5): p. 296-302.
28.HOEPER, M.M., SCHWARZE, M., EHLERDING, S.,ADLER-SCHUERMEYER,A.,SPIEKER-KOETTER, E., NIEDERMEYER, J., HAMM, M., and FABEL, H., *Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue.* N Engl J Med, 2000. **342**(25): p. 1866-70.
29.OLSCHEWSKI, H., GHOFRANI, H.A., WALMRATH, D., SCHERMULY, R., TEMMESFELD-WOLLBRUCK, B., GRIMMINGER, F., and SEEGER, W., *Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis.* Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(2): p. 600-7.
30. SANDOVAL, J., GASPAR, J., PULIDO, T., BAUTISTA, E., MARTINEZ-GUERRA, M.L., ZEBALLOS, M., PALOMAR, A., and GOMEZ, A., *Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment.* J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(2): p. 297-304.