

# Hipertensão arterial pulmonar: revisão do tratamento e perspectivas

## *Pulmonary arterial hypertension: treatment review and perspectives*

<sup>1</sup>Fernanda Yumi Konno

<sup>1</sup>Fabiana dos Santos

<sup>1</sup>Flávia Marques de Pinho

<sup>2</sup>Paulo Sérgio Massabki

<sup>3</sup>Jaquelina Sonoe Ota Arakaki

<sup>4</sup>Samir Dracoulakis

<sup>1</sup>Acadêmicas de medicina do 4º ano do Centro Universitário Nove de Julho

<sup>2</sup>Médico, Doutor, disciplina de Clínica Médica e Reumatologia Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. Professor, Doutor, Departamento de Ciências Médicas do Centro Universitário Nove de Julho

<sup>3</sup>Médica, disciplina de Pneumologia, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina

<sup>4</sup>Médico, especializando da disciplina de Pneumologia, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina

Trabalho realizado no Centro Universitário Nove de Julho, Campi Vergueiro, São Paulo, SP e Departamento de Medicina – Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo – EPM, São Paulo, SP, Brasil

**Descritores:** Hipertensão pulmonar primária. Tratamento. Perspectivas.

**Key words:** Pulmonary arterial hypertension. Treatment. Perspectives.

## INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial pulmonar (HAP) idiopática é uma rara desordem de causa indeterminada, que ocorre de forma esporádica, caracterizada por progressiva obliteração do componente arterial da circulação pulmonar, podendo progredir para hipertensão pulmonar severa e insuficiência do ventrículo direito, caso não seja tratada. A HAP pode ter caráter familiar por ser autossômica dominante, com penetrância incompleta (10% – 20%)<sup>1,2</sup>. Apresenta incidência estimada de um a dois casos por milhão de pessoas, com relação entre sexo feminino e masculino de 2:1, predominando entre a 3ª e a 4ª décadas, com média de idade de 36 anos ao diagnóstico<sup>2,16</sup>.

Em termos hemodinâmicos, a HAP é definida por pressão média da artéria pulmonar acima de 25 mmHg ao repouso ou acima de 30 mmHg ao exercício, de modo sustentado. É considerada idiopática quando afastada outras causas como: dis-

função de ventrículo esquerdo; estenose mitral; doenças pulmonares que evoluem com hipoxemia; doenças hepáticas que evoluam com hipertensão portal, como esquistossomose mansônica e cirrose; trombose pulmonar de repetição; infecção pelo HIV; colagenoses, como esclerose sistêmica progressiva e lúpus eritematoso sistêmico; entre outras<sup>2,42</sup>. No adendo 1, está descrita a classificação da hipertensão pulmonar, segundo a Organização Mundial de Saúde.

Classificação da hipertensão pulmonar, OMS 2003:

### 1- Hipertensão arterial pulmonar

#### 1.1- Idiopática

#### 1.2- Familiar

#### 1.3- Associada a:

##### 1.3-1. Doenças vasculares do colágeno

##### 1.3-2. Shuntssistêmico-pulmonares congênitos

##### 1.3-3. Hipertensão portal

##### 1.3-4. Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

##### 1.3-5. Drogas/toxinas

##### 1.3-6. Outras (tireoidopatias, telangiectasia familiar hereditária, hemoglobinopatias, doença de Gaucher, doenças mieloproliferativas, esplenectomia)

#### 1.4- Associada a acometimento capilar/venoso significativo

##### 1.4-1. Doença pulmonar veno-oclusiva

##### 1.4-2. Hemangiomas capilar pulmonar

#### 1.5- Hipertensão persistente do recém-nascido

### 2- Hipertensão venosa pulmonar

**Correspondência:** Paulo Sérgio Massabki  
Diretoria de Ciências Médicas - UNINOVE  
Rua Vergueiro, 235/249 - Liberdade  
CEP: 01504-001 - São Paulo-SP  
Fone: (11) 5575-0653/ 3385-9000  
Email: massabki@uol.com.br

- 2.1- Cardiopatia de câmaras esquerdas
- 2.2- Valvopatias à esquerda
- 3- Hipertensão pulmonar associada a pneumopatias e/ou hipoxemia
  - 3.1- Doença pulmonar obstrutiva crônica
  - 3.2- Pneumopatia intersticial
  - 3.3- Doenças respiratórias relacionadas ao sono
  - 3.4- Hipoventilação alveolar
  - 3.5- Exposição crônica a altas altitudes
  - 3.6- Anormalidades do desenvolvimento
- 4- Hipertensão pulmonar devido a doença embólica e/ou trombótica crônica
  - 4.1- Obstrução tromboembólica das artérias pulmonares proximais
  - 4.2- Obstrução das artérias pulmonares distais
  - 4.3- Embolia pulmonar não-trombótica (tumor, parasitas, material estranho)
- 5- Miscelânea

Sarcoidose, histiocitose X, linfangioleiomiomatose, compressão dos vasos pulmonares (adenopatia, tumor, mediastinite fibrosante)

Até a última década, na maioria das vezes, a doença progredia rapidamente para insuficiência de ventrículo direito e óbito (sobrevida média de 2-3 anos após o diagnóstico). No entanto, nos últimos anos, está havendo modificação nessa evolução, com melhora da qualidade de vida, da capacidade funcional e da sobrevivência, devido à utilização de métodos para diagnóstico mais precoce e ao maior conhecimento da patogênese dessa desordem, o que vem possibilitando o desenvolvimento de novas opções terapêuticas<sup>1,2,16</sup>.

## PATOGÊNESE

A disfunção endotelial constitui fator fundamental no desenvolvimento da HAP, na qual se evidencia produção aumentada de vasoconstritores (tromboxane e endotelina, por exemplo), além de redução de vasodilatadores (prostaciclina e óxido nítrico, por exemplo) associada à expressão diminuída das enzimas prostaciclina sintetase e óxido nítrico sintetase<sup>1,2,3,4,48</sup>. Além disso, a redução na expressão de vasodilatadores e a hiperexpressão de vasoconstritores, principalmente endotelina, um fator de crescimento para células musculares lisas, promovem remodelamento vascular<sup>2,5</sup>.

A concentração plasmática de serotonina, que também possui atividade vasoconstritora pulmonar e promove proliferação de células musculares lisas, está aumentada nos pacientes portadores de HAP, com redução nos estoques plaquetários desse hormônio<sup>6,7</sup>.

Identifica-se também uma menor expressão de RNA men-

sageiro para a formação dos canais de potássio voltagem dependente na membrana celular (nos vasos pulmonares), que têm como uma de suas funções bloquear a entrada de cálcio na célula. Desse modo, a redução desses canais determina elevação do cálcio intracelular, levando à vasoconstrição e estímulo à hipertrofia das células musculares lisas nos vasos pulmonares<sup>8,9,48</sup>.

Além disso, o desenvolvimento de hipertensão pulmonar pode ocorrer nos indivíduos que ingerem drogas supressoras do apetite, em virtude delas determinarem aumento na liberação de serotonina das plaquetas, inibindo a recaptção. Alguns achados sugerem que elas podem bloquear os canais de potássio voltagem dependente<sup>6,8,9,10</sup>.

Trombose intravascular contribui para a oclusão das arteríolas pulmonares, justificada por uma menor atividade fibrinolítica local, causada por redução dos níveis do ativador do plasminogênio e elevação do inibidor de ativação do plasminogênio do tipo 1 e do fibrinopeptídeo A, e maior ativação plaquetária relacionada ao aumento na liberação de mediadores como tromboxane, serotonina e fator de ativação plaquetária<sup>11</sup>.

Lesões plexiformes intraluminais, que se caracterizam por proliferações vasculares com formação de vários lumens (massa de vasos desorganizados), relacionadas à multiplicação de células endoteliais monoclonais, células musculares lisas e miofibroblastos, podem ser identificados na biópsia pulmonar dos pacientes com HAPI. São achados clássicos, mas não específicos<sup>12,13</sup>.

Recentemente, foi descoberto que mutações no gene que codifica o receptor de proteínas ósseas morfogenéticas do tipo II (BMRP-II), um integrante da família dos receptores de fator transformador de crescimento (TGF  $\beta$ ), localizado no cromossomo 2q33, estão presentes em 50% dos casos de HAP familiar e em 26% dos casos esporádicos<sup>14,15</sup>. As proteínas ósseas morfogenéticas (BMP) fazem parte da família dos fatores transformadores de crescimento (TGF  $\beta$ ) e foram identificadas originalmente como moléculas reguladoras do crescimento e diferenciação dos ossos e cartilagens<sup>16</sup>. Além disso, essas proteínas também se relacionam ao crescimento, diferenciação e apoptose de várias linhagens celulares, incluindo células mesenquimais e epiteliais, mas ainda não foram identificados os mecanismos pré e pós-receptores que justifiquem a atuação das mesmas restritamente ao território vascular pulmonar dos pacientes com HAP<sup>16</sup>. Nem todos que apresentam mutações nesse gene desenvolvem HAP, sugerindo que outros fatores possam estar associados, como mutações em genes ligados à apoptose, redução na expressão dos canais de potássio da membrana celular e hiperexpressão dos carreadores de serotonina para a musculatura lisa das arteríolas pulmonares<sup>1,17,18</sup>. Por outro lado, as técnicas empregadas nos estudos que identificaram mutações nesse gene podem não ter identificado deleções, rearranjos ou inserções gênicas, visto que em algumas famílias com HAP não foi possível identificar uma mutação específica<sup>16</sup>.

Nas formas familiares de HAP ocorre antecipaçaõ genética, ou seja, início da doença e óbito em idades mais precoces nas gerações seguintes<sup>2,16</sup>.

## QUADRO CLÍNICO E MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Os sintomas apresentados pelo paciente são inespecíficos e na maioria das vezes só ocorrem em fases mais avançadas, o que muitas vezes determina atraso no diagnóstico. As queixas iniciais são principalmente dispnéia progressiva aos esforços, astenia, dor torácica, pré-síncope, síncope e, em fases mais avançadas, edema periférico progressivamente ascendente e palpitações<sup>2,42</sup>.

Ao exame físico, pode-se observar 2ª bulha hiperfonética em foco pulmonar e, à medida que evolui para comprometimento de câmaras cardíacas direitas, edema periférico, estase jugular, refluxo hepatojugular, hepatomegalia, 3ª e/ou 4ª bulha, onda V e sopro compatíveis com insuficiência tricúspide<sup>2,42</sup>.

Na radiografia de tórax, alterações só ocorrem tardiamente, podendo-se observar dilatação de câmaras cardíacas direitas e de artérias pulmonares. Algumas vezes, áreas de parênquima pulmonar com pobreza vascular podem ser identificadas<sup>2,42</sup>. O eletrocardiograma pode demonstrar desvio do eixo elétrico para direita, onda P apiculada, hipertrofia ventricular direita (ondas R proeminentes em derivações anteriores à direita) e padrão strain de sobrecarga ventricular direita<sup>2,42</sup>. Exames laboratoriais, como sorologia para HIV, provas para descartar doenças reumatológicas e provas de função hepática são realizadas principalmente para descartar condições associadas<sup>2,42</sup>. Gasometria arterial deve ser realizada em repouso e após exercício físico, podendo identificar alcalose respiratória e hipoxemia<sup>42</sup>.

O ecocardiograma transtorácico é considerado o método não-invasivo de escolha para rastreamento diagnóstico da HAP, permitindo avaliar função ventricular direita, tamanho das câmaras cardíacas direitas e pressão sistólica de artéria pulmonar através da medida da velocidade do jato de regurgitação tricúspide, além de descartar alterações em cavidades

esquerdas como causa de hipertensão pulmonar<sup>2,42</sup>. Uma das restrições relativas a esse método é o fato de ser realizado em repouso e algumas alterações só podem ser identificadas ao exercício<sup>42</sup>. Cintilografia pulmonar pode demonstrar alterações compatíveis com obstrução vascular na fase de perfusão, sendo a fase de ventilação normal, o que é importante para descartar causas secundárias como tromboembolismo pulmonar crônico (TEPC)<sup>2,42</sup>. Tomografia computadorizada de tórax é importante para descartar doenças pulmonares parenquimatosas<sup>42</sup>.

As provas de função pulmonar geralmente são normais, podendo ocorrer distúrbio ventilatório restritivo leve e diminuição da difusão do monóxido de carbono<sup>2</sup>. O teste da caminhada de 6 minutos (TC6m) pode ser realizado para se estimar a capacidade funcional do paciente, assim como avaliação prognóstica e resposta terapêutica<sup>2</sup>. A determinação da distância percorrida no TC6m é um indicador importante da evolução da HAP e pode orientar a requisição de exames complementares

Cateterismo cardíaco direito deve ser realizado para confirmar HAP, permitindo a avaliação das pressões do átrio direito, ventrículo direito, da artéria pulmonar e de oclusão da artéria pulmonar, do débito cardíaco e resistência pulmonar, o que é importante para se estabelecer a gravidade e o prognóstico<sup>2,42</sup>. É fundamental avaliar a resposta aos testes de vasodilatação aguda descritos na Tabela 1 durante o cateterismo para definir as modalidades terapêuticas adequadas<sup>2,19,42,49</sup>.

## TRATAMENTO

Com o maior conhecimento da patogênese e com o aprimoramento dos métodos diagnósticos da HAP, que se caracteriza principalmente por proliferação de células vasculares pulmonares associado à remodelamento vascular e vasoconstrição, o enfoque terapêutico dessa patologia foi ampliado. Os objetivos terapêuticos, portanto, devem visar a inibição da proliferação celular ou aumento da apoptose, vasodilatação ou inibição da vasoconstrição e inibição da inflamação e de mediadores pró-trombóticos ou aumento de seus antagonistas<sup>48</sup>.

**Tabela 1** - Avaliação das respostas aos testes de vasodilatação aguda

Teste agudo de vaso-reatividade pulmonar					
	Via de administração	Dose inicial	Meia-vida	Incrementos	Dose máxima
<b>ADENOSINA</b>	IV	50 mcg/kg/min	5-10 seg	50mcg/kg/min a cada 2 minutos	200mcg/kg a 350mcg/kg/min
<b>PROSTACICLINA</b>	IV	2 ng/kg/min	3-5 min	2ng/kg/min a cada 5 a 10 min.	20 ng/kg/min
<b>ÓXIDO NÍTRICO</b>	Inalatória	10 ppm	1-5 seg.		

\* DOSE MÁXIMA: até resposta positiva ou intolerância (náuseas, vômitos, cefaléia, queda da pressão arterial sistêmica, taquicardia)

Apesar de significativo progresso no tratamento ter sido atingido nos últimos anos, com melhora do prognóstico e da qualidade de vida, a terapêutica específica baseada em mecanismos moleculares, celulares e genéticos ainda não foi atingida.

Para recomendação inicial da melhor opção terapêutica, é necessário estabelecer a classe funcional do paciente, conforme descrito na Tabela 2, e submetê-lo à cateterização das cavidades direitas do coração com realização de testes de vasodilatação aguda com óxido nítrico, adenosina ou prostaciclina.

## GENERALIDADES

Restrição de atividades físicas (compatível com a classe funcional de cada paciente) e oxigenoterapia durante o sono (na presença de hipoxemia observada nesse período) podem trazer benefícios no manejo da HAP<sup>6,19</sup>. Os pacientes com fibrilação atrial paroxística ou crônica podem se beneficiar do uso de digitálicos. Diuréticos podem ser associados nos pacientes com insuficiência de ventrículo direito com quadro congestivo significativo<sup>6,19</sup>. Para pacientes do sexo feminino, a gravidez

está contra-indicada pelo alto risco de falência ventricular direita e óbito.

## ANTICOAGULAÇÃO

Os anticoagulantes orais estão recomendados atualmente para todos os pacientes com HAP, caso não exista contra-indicação, devido a tendência à trombose vascular pulmonar observada nos mesmos, relacionada, à maior atividade plaquetária e menor atividade fibrinolítica local. Embora não existam ensaios clínicos demonstrando a eficácia do anticoagulante oral na HAP, vários estudos observacionais sugerem o seu benefício<sup>49</sup>.

A varfarina é a droga de escolha, atuando através da interferência no metabolismo da vitamina K, evitando sua ativação, que é essencial para a carboxilação dos fatores de coagulação II, VII, IX e X e das proteínas C e S. Pode ocorrer ainda dilatação das câmaras cardíacas direitas em fases mais avançadas, com possibilidade de formação de trombos intracaviários, reforçando o benefício dessa medicação<sup>19</sup>. Determinam melhora do prognóstico (inclusive da sobrevida), mesmo nos pacientes não respondedores aos testes de vasodilatação. A dose utilizada é variável, sendo corrigida de modo a manter o RNI entre 2 e 3<sup>19,20</sup>. Sangramento é o efeito adverso mais comum. Pode haver necrose cutânea principalmente nos dois primeiros dias de início da medicação, relacionada à inibição das proteínas C e S, que possuem menor meia-vida, determinando um estado de hipercoagulabilidade nesse período<sup>19,20</sup>.

## BLOQUEADORES DE CANAL DE CÁLCIO

Alguns estudos sugerem que cerca de 10% dos pacientes com HAP se beneficiam do uso prolongado dos bloqueadores de canal de cálcio (BCC). No entanto, mais recentemente, em uma análise retrospectiva de 557 pacientes consecutivos com HAP foi relatado que menos que 7% dos pacientes tiveram benefício sustentado com a terapia com BCC<sup>51</sup>.

Para identificar os pacientes com potencial benefício, tem-se utilizado o teste hemodinâmico de resposta aguda a vasodilatadores. Considera-se resposta favorável uma redução na pressão arterial pulmonar acima de 10 mmHg, com valor absoluto menor que 40mmHg, sem a ocorrência de hipoxemia, hipotensão ou redução do índice cardíaco<sup>49</sup>. O uso de BCC (nifedipina ou diltiazem) constitui uma boa opção. Podem ser necessárias altas doses, atingindo até 300 mg/dia de nifedipina ou 720 mg/dia de diltiazem a longo prazo<sup>50</sup>. Atuam através do efeito inibitório no influxo de cálcio para as células musculares lisas, determinando vasodilatação<sup>6,19,21</sup>.

A principal questão é se todos os pacientes com resposta favorável aos testes de vasodilatação aguda vão se beneficiar a longo prazo do uso dessas drogas e se todos os respondedores a elas poderão ser identificados por esses testes. Por isso, é necessário acompanhamento clínico e hemodinâmico peri-

**Tabela 2** - Classe funcional do paciente de acordo com NYHA

CLASSIFICAÇÃO FUNCIONAL NYHA (New York Heart Association), modificado para hipertensão pulmonar

<b>CLASSE I</b>	Pacientes com HP, mas sem limitação das atividades físicas. Atividades físicas habituais não causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
<b>CLASSE II</b>	Pacientes com HP com discreta limitação das atividades físicas. Esses pacientes estão confortáveis ao repouso, mas atividades físicas habituais causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
<b>CLASSE III</b>	Pacientes com HP com importante limitação das atividades físicas. Esses pacientes estão confortáveis ao repouso, mas esforços menores que as atividades físicas habituais causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
<b>CLASSE IV</b>	Pacientes com HP com incapacidade para realizar qualquer atividade física sem sintomas. Esses pacientes manifestam sinais de falência ventricular direita. Dispnéia e/ou fadiga podem estar presentes ao repouso, e o desconforto aumenta em qualquer esforço.

ódico<sup>2,6,22</sup>. Hipotensão, hipoxemia secundária à alteração na relação ventilação-perfusão, disfunção de ventrículo direito e arritmias podem ocorrer<sup>19,42</sup>.

Os BCC estão indicados, inicialmente, apenas para os que responderam positivamente aos testes.

## ÓXIDO NÍTRICO INALATÓRIO

O uso de óxido nítrico inalatório comprovadamente está associado à melhora hemodinâmica, na oxigenação e na capacidade a exercícios no paciente com HAP, devido à sua ação específica sobre os vasos pulmonares. No entanto, a necessidade de inalação contínua, tornando-o pouco prático, o risco de hipertensão pulmonar de rebote após suspensão do uso e a alta taxa de não-respondedores, limitam seu uso clínico<sup>6,23,24,50</sup>. Além disso, devido à sua curta meia-vida, seu principal benefício atualmente é determinar a responsividade vasodilatadora nos pacientes com HAP<sup>19</sup>.

## PROSTACICLINAS

A prostaciclina é produzida por células endoteliais e por células musculares lisas nos vasos, determinando vasodilatação e inibição da agregação plaquetária, além de apresentar atividade antiinflamatória e antiproliferativa. São consideradas, até o momento, as principais drogas no manejo da HAP, apresentando-se em formas para administração endovenosa, subcutânea e via oral<sup>2,6,25</sup>.

### 1) Endovenosas

Estão indicadas para os pacientes em classe funcional III ou IV da NYHA que apresentaram refratariedade a outros tratamentos, podendo retardar a necessidade de transplante pulmonar.

#### Epoprostenol

Comprovadamente determina melhora nos parâmetros hemodinâmicos (redução da resistência vascular pulmonar, da pressão arterial pulmonar média e da pressão média do ventrículo direito) e na capacidade a exercícios. Apresenta meia-vida curta (cerca de um a dois minutos), necessitando de infusão contínua por meio de cateter venoso central de longa permanência<sup>26</sup>. Deve ser utilizado inicialmente na dose de 2 a 4 ng/kg por minuto, seguido por aumento progressivo em 1 a 2 ng/kg por minuto até obter o efeito clínico desejado ou até o desenvolvimento de efeitos adversos, que geralmente são discretos, incluindo rash, cefaléia, diarreia, náuseas e edema periférico<sup>1,26</sup>. Além disso, pode haver infecção no local de implantação do cateter, levando à sepse, deslocamento ou trombose do mesmo. Mesmo pacientes que não apresentam resposta satisfatória nos testes de vasodilatação aguda podem se beneficiar do uso dessa medicação devido à atividade de antiagregação plaquetária e antiproliferativa (podendo, inclusive,

interferir no remodelamento vascular)<sup>26</sup>.

O epoprostenol intravenoso reduziu a necessidade de transplante pulmonar em pacientes com HAPI grave. Um levantamento nos EUA indicou que dois terços dos pacientes melhoraram suficientemente para serem retirados da lista de transplante. Porém, a recomendação é de que os pacientes elegíveis que ainda estejam em classe funcional IV após três meses de tratamento permaneçam como candidatos na fila de transplante

#### Iloprost

Medicação ainda não aprovada para uso endovenoso nos EUA e Europa, apresenta maior meia-vida que o epoprostenol, 20 a 30 minutos, com os mesmos benefícios na hemodinâmica pulmonar e na capacidade a exercícios e com necessidade de infusão contínua. Deve ser utilizado inicialmente na dose de 0,5 a 1 ng/kg por minuto, seguido por aumento progressivo e, na maioria das vezes, a dose de manutenção fica em torno de 2 a 8 ng/kg por minuto<sup>27</sup>. Os efeitos adversos são semelhantes aos do epoprostenol<sup>27</sup>.

### 2) Subcutânea

#### Treprostinil

A ocorrência de infecções graves relacionadas aos cateteres para infusão contínua das prostaciclinas endovenosas levou ao desenvolvimento do treprostinil. Utilizada em infusão contínua subcutânea, determina melhora da dispnéia, do desempenho no teste de caminhada de seis minutos e do perfil hemodinâmico<sup>46</sup>. Tem meia-vida de três a quatro horas. A dose inicial é de 1,25ng/kg/min, sendo aumentada progressivamente, conforme avaliação hemodinâmica periódica, até o máximo de 22,5 ng/kg/min. Apresenta menor risco de infecção e de trombose local, quando comparada às endovenosas, mas pode ocorrer dor no local de infusão (efeito adverso mais comum em cerca de 85%), disfunção do dispositivo para infusão, rash, diarreia, cefaléia e edema periférico<sup>28,46</sup>.

Poucos estudos foram realizados com essa droga até o momento, no entanto o seu uso já foi aprovado como opção terapêutica para os pacientes com HAP sintomática desde 2002<sup>51</sup>.

### 3) Oral

#### Beraprost

Apresenta meia-vida de 40 minutos, com pico de ação em 30 minutos, devendo ser utilizado inicialmente na dose de 20 mg, com aumento progressivo até 40 mg, três a quatro vezes ao dia, se não houver efeitos adversos. Determina melhora hemodinâmica e na tolerância ao exercício. Pode ocorrer cefaléia, rash, edema periférico, náuseas e diarreia<sup>29</sup>.

Um ensaio clínico de 12 meses de duração confirmou que pacientes em CF II ou III tratados com beraprost em comparação ao placebo melhoraram os escores do teste de caminhada

de seis minutos aos três e seis meses, porém esse efeito não se sustentou aos 9 e 12 meses. Com isso, a droga tem indicação limitada e seu uso somente foi aprovado no Japão<sup>53</sup>.

#### 4) Inalatórias

##### Iloprost

Foi desenvolvido na tentativa de aumentar a segurança da terapêutica com prostaciclina e a seletividade para os vasos pulmonares. O seu uso resulta em redução da pressão arterial pulmonar média e da resistência pulmonar, além de melhora da classe funcional, minimizando os efeitos sistêmicos, em um mecanismo semelhante ao óxido nítrico inalatório, porém com maior potência. A principal desvantagem é a necessidade de 6 a 12 inalações ao dia, com intervalo de 2 a 3 horas. Pode haver rash, cefaléia e redução da pressão arterial sistêmica (secundário à redução da resistência vascular sistêmica)<sup>30,31</sup>.

Em um estudo multicêntrico europeu, envolvendo 207 pacientes com hipertensão pulmonar em classe funcional NYHA III e IV, foi demonstrado melhora na capacidade ao exercício e diminuição do grau de dispnéia no grupo tratado<sup>54</sup>. O iloprost foi aprovado na Europa para o tratamento da HAP classe funcional III, porém com o uso de inaladores específicos.

#### ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE ENDOTELINA 1

Uma das condições fundamentais na patogênese da HAP se relaciona ao aumento da expressão de endotelina 1 que, atuando sobre os receptores de endotelina A, determina vasoconstrição e proliferação de células musculares lisas, contribuindo para a hipertrofia vascular pulmonar e evidências sugerem que a ação sobre os receptores B tem efeito antifibrótico, mas bloqueiam a vasodilatação determinada por esse receptor<sup>19,32-34</sup>. O uso de antagonistas do receptor de endotelina 1, principalmente do tipo A, pode determinar bloqueio nesses efeitos deletérios.

##### Bosentan

Utilizado por via oral, atua como antagonista dos receptores A e B da endotelina 1, sendo utilizado na dose de 125 a 250mg ao dia (dividido em duas doses). Determina melhora nos parâmetros hemodinâmicos, queda da resistência vascular pulmonar, da pressão arterial pulmonar média e da pressão do átrio direito, além de melhorar a classe funcional e retardar a indicação de transplante pulmonar<sup>34</sup>. Faz-se necessária monitorização mensal das enzimas hepáticas, que podem se elevar de modo transitório e assintomático, por um mecanismo ainda não identificado, sendo o efeito adverso mais relevante<sup>32,33,34</sup>.

Embora existam dados preliminares da eficácia sustentada com um ano de terapia, o benefício realcionado aos efeitos a longo prazo requer mais observação. O bosentan na dose de 125 mg, duas vezes ao dia, foi aprovado para o uso na HAP CF III ou IV da NYHA.

##### Sitaxsentan

Também administrado por via oral, bloqueia especificamente os efeitos vasoconstritores e proliferativos da endotelina A, mantendo os efeitos vasodilatadores da endotelina B. Deve ser usado na dose de 4 a 6 mg/kg/dia (dividido em duas doses). Determina aumento da tolerância ao exercício, melhora da classe funcional, da resistência vascular pulmonar e dos parâmetros hemodinâmicos<sup>35,36</sup>. Também pode ocorrer elevação de enzimas hepáticas, que devem ser monitorizadas. Ainda faltam estudos para definir se o antagonista seletivo do receptor A de endotelina (sitaxsentan) é mais eficaz que o inibidor não seletivo (bosentan). Apresenta as mesmas indicações do bosentan.

#### INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE

##### Sildenafil oral

É um inibidor seletivo da fosfodiesterase tipo 5 GMPc específico, que é a principal fosfodiesterase nos vasos pulmonares e no pênis, determinando elevação intracelular de GMPc nesses locais (por redução de sua degradação). O GMPc, formado a partir da ativação da enzima guanilato ciclase pelo óxido nítrico, provoca vasodilatação. O sildenafil oral foi desenvolvido originalmente para o tratamento da disfunção erétil e, a partir disso, foi feita a hipótese de que seus benefícios poderiam ser expandidos para os vasos pulmonares. Estudos vêm comprovando que essa droga produz redução aguda na pressão arterial média pulmonar dos pacientes com HAP, sem a ocorrência de efeitos adversos significativos, mantendo seletividade pulmonar. Determina prolongamento do efeito vasodilatador do iloprost inalatório quando associado ao mesmo<sup>37-40</sup>. Pode ser administrado inicialmente em baixas doses e deve-se realizar avaliações periódicas para ajustes, inclusive com monitorização hemodinâmica<sup>9,40,43</sup>.

Em um recente ensaio clínico multicêntrico, placebo controlado, com 278 pacientes, o sildenafil nas doses de 20mg, 40mg e 80mg, três vezes ao dia, melhorou significativamente a capacidade de exercício pelo teste de seis minutos em pacientes com HAP idiopática e com condições associadas. Nesse estudo não se demonstrou diferença na incidência de efeitos colaterais com as diferentes doses em relação ao placebo nos primeiros três meses de tratamento<sup>55</sup>. Portanto, a dose atual recomendada é a de 20mg três vezes ao dia.

##### Taladafil e vardenafil

São novos inibidores da fosfodiesterase tipo 5, que vêm sendo utilizados no tratamento da disfunção erétil, mas que ainda não foram testados como modalidade terapêutica para HAP, mas podem representar uma opção no futuro<sup>47</sup>.

#### TRANSPLANTE PULMONAR

É o único método curativo para a HAP até o momento. Está indicado para os pacientes em classe III ou IV da NYHA refratários aos tratamentos prévios, com índice cardíaco menor que 2l/min/m<sup>3</sup>, pressão em átrio direito maior que 15 mmHg e

pressão arterial pulmonar média maior que 55 mmHg. Transplante pulmonar unilateral fornece os mesmos benefícios em termos de sobrevida e melhora hemodinâmica, quando comparado ao bilateral, porém pode se associar à piora da relação ventilação-perfusão, além de mais complicações no pós-operatório imediato. Pode ocorrer bronquiólite obliterante como mecanismo de rejeição crônica e complicações relacionadas ao uso de imunossupressores<sup>2,19</sup>.

### SEPTOSTOMIA ATRIAL

Consiste na abertura de um orifício no septo atrial, estabelecendo uma comunicação entre o átrio direito e o esquerdo, levando à redução na pressão média do átrio direito e aumentando a pré-carga do ventrículo esquerdo. Pode levar à hipoxemia importante, devendo somente ser utilizada por cirurgiões experientes, quando não existirem outras opções de tratamento ou como ponte para o transplante pulmonar (enquanto se aguarda doador)<sup>41</sup>.

### CONCLUSÃO

A terapia inicial deve se basear, inicialmente, na classe funcional e na resposta aos testes de vasodilatação aguda. Para os pacientes em classe funcional I ou II da NYHA que apresentaram resposta satisfatória aos testes, os BCC podem ser usados, devendo-se realizar avaliações periódicas para confirmar ma-

nutenção da resposta.

Para os pacientes em classe funcional III e IV que não responderam positivamente aos testes, as opções terapêuticas aprovadas são o sildenafil, a bosentana e as prostaciclina endovenosas, inalatórias e subcutâneas estão indicadas.

Para aqueles pacientes integrantes das classes III ou IV, refratários aos tratamentos anteriores, que evoluem com progressivo aumento das pressões de átrio direito e de artéria pulmonar média e redução do índice cardíaco, recomenda-se transplante pulmonar.

Na Figura 1 apresenta-se um algoritmo resumindo o tratamento da HAP e na Tabela 3 as novas opções medicamentosas.

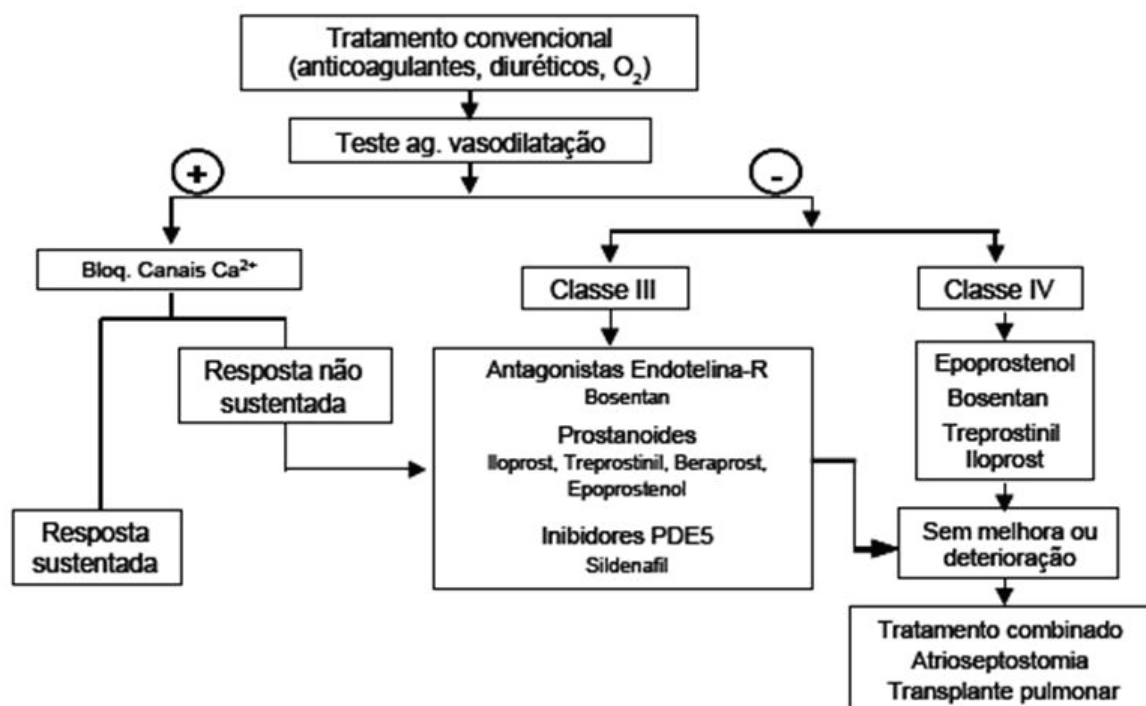
Apesar dos benefícios comprovados das drogas descritas anteriormente, ainda é necessário observar e comparar entre as modalidades terapêuticas a melhora na sobrevida, na qualidade de vida e os efeitos adversos a longo prazo.

### PERSPECTIVAS

O desenvolvimento de drogas com a capacidade de bloquear a proliferação de células endoteliais e musculares lisas deve ser prioritário. Associadamente, análogos de prostaciclina com maior estabilidade e meia-vida mais prolongada, por via oral ou inalatória, em desenvolvimento, podem aumentar ainda mais a importância dessa classe no tratamento da HAP.

Estudos têm demonstrado que a associação de inibidores da

Figura 1 - Algoritmo para tratamento da HAP



**Tabela 3** - Novas opções medicamentosas na HAP

<b>Droga</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Dose</b>	<b>Desvantagens</b>
<b>Epoproste-nol (Flolan®)</b>	IV (contínuo)	2ng/kg/min até dose máxima tolerada (~20 a 40ng/kg/min)	Acesso venoso central (sepsis,trombose) Bomba de infusão Tolerância Efeito rebote
<b>Treprostiniil (Remo-dulin®)</b>	SC (contínuo)	1,25ng/ kg/min até dose máxima tolerada (~20ng/ kg/min)	Dor local
<b>Iloprost (Ilomedin® Ventavis®)</b>	Inalatório (6-9x/dia)	2,5 a 5 mcg/ dose	Curta ação (6 a 9 inalações /dia) Inalador específico
<b>Beraprost</b>	VO (4x/dia)	80 mcg/dia; dose máxima 480 mcg/dia	Rubor facial Cefaléia
<b>Bosentan (Tracleer®)</b>	VO (2x/dia)	62,5mg 2x/dia (1ºmês), depois: 125mg 2x/dia	↑Enzimas hepáticas
<b>Sitaxsen-tan</b>			↑Enzimas hepáticas
<b>Sildenafil (Revatio®)</b>	VO (3x/dia)	20mg 3x/dia nos primeiros 3 meses, depois manter com 80mg 3x/dia	

fosfodiesterase (sildenafil oral) ou de antagonistas dos receptores de endotelina 1 (bosentan) às prostaciclina pode determinar melhora da sobrevida e dos parâmetros hemodinâmicos, principalmente dos pacientes em classe funcional III ou IV que já não respondem a essas últimas isoladamente, e, inclusive, retardar a indicação de transplante pulmonar. Pode possibilitar redução de efeitos sistêmicos relacionados às prostaciclina (pois pode viabilizar redução das doses) e maior seletividade para os vasos pulmonares. No entanto, ainda se faz necessário o desenvolvimento de novos estudos para avaliar o impacto a longo prazo dessas associações.

O óxido nítrico é sintetizado a partir da L-arginina, por meio da ação da óxido nítrico sintetase. Nesse contexto, o tratamento com suplemento oral desse aminoácido pode representar uma opção terapêutica no futuro, mas ainda não está recomendado.

Os mecanismos patogênicos secundários às mutações do gene que codifica o BMRP 2 necessitam ser melhor avaliados, além dos fatores ambientais que possam contribuir para o desencadeamento da HAP. O desenvolvimento de métodos para rastreamento genético nos familiares de portadores dessa comorbidade e de modalidades para intervenção precoce nos mesmos, atuando diretamente na origem genética do processo, constitui um dos pilares fundamentais para o futuro.

## REFERÊNCIAS

- Hoeper MM, Galie N, Simonneau G, Rubin LJ. New treatments for Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1209-1216.
- Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003; 361:1533-1544.
- Giaid A. Nitric oxide and endothelin-1 in pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:208S-212S.
- Tuder RM, Cool CD, Gearci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1925-1932.
- Galie N, Grigioni F, Bacchi-Reggiani L. Relation of endothelin-1 to survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur J Clin Invest* 1996; 26:A48.
- Olschewski H, Rose F, Grünig E, Ghofrani HA, et al. Cellular pathophysiology and therapy of pulmonary hypertension. *J Lab Clin Med* 2001; 138(6):367-377.
- Herve P, Launay JM, Scrobobhaci ML, Brenot F, Simonneau G, Petitpretz P, et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 1995; 99:249-54.
- Yuan JX, Aldinger AM, Juhaszova M, Wang J, Conte JV, Gaine SP, et al. Dysfunctional voltage-gated K<sup>+</sup> channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1998;14:1400-6.
- Wang JA, Juhaszova M, Conte JV, Gaine SP, Rubin LJ, Yuan JXJ. Action of fenfluramine on voltage-gated K<sup>+</sup> channels in human pulmonary artery smooth-muscle cells. *Lancet* 1998;352:290.
- Abenham L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J*



- Med 1996;335:609-16.
11. Boyer-Neumann C, Brenot F, Wolf M, Peynaud-Debayle E, Duroux P, Meyer D, et al. Continuous infusion of prostacyclin decreases plasma levels of t-PA and PAI-1 in primary pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 1995; 73:735-6.
  12. Tuder RM, Groves B, Badesch DB, Voelkel NF. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1994; 144:275-85.
  13. Voelkel NF, Hoepfer M, Maloney J, Tuder RM. Vascular endothelial growth factor in pulmonary hypertension. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 796:186-93.
  14. Newman JH, Wheeler L, Lane KB, Loyd E, Gaddipati R, Phillips JA, et al. Mutation in the gene for bone morphogenetic protein receptor II as a cause of primary pulmonary hypertension in a large kindred. *N Engl J Med* 2001; 345:319-24.
  15. Deng Z, Morse JH, Slager S, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH-1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67:737-44.
  16. Rudarakanchana N, Trembath, RC, Morrell NW. New insights into the pathogenesis and treatment of primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2001; 56:888-90.
  17. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, Raffestin B, Darmon M, Capron F, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001; 108:1141-50.
  18. Thomson JR, Machado RD, Puciuolo MW. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPRII, a receptor of the TGF- $\beta$  family. *J Med Genet* 2000; 37:741-45.
  19. Gildea TR, Arroliga AL, Minai OA. Treatments and strategies to optimize the comprehensive management of patients with pulmonary arterial hypertension. *Clev Clinical J Med* 2003; 70(1):S18-27.
  20. Hyers TM. Venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1-14.
  21. Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Taravella O, Fartoukh M, Parent F, et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998; 12:265-270.
  22. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
  23. Hasuda T, Satoh T, Shimouchi A, Sakamaki F, Kyotani S, Matsumoto T, et al. Improvement in exercise capacity with nitric oxide inhalation in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 101:2066-70.
  24. Channick RN, Newhart JW, Johnson FW, Williams PJ, Auger WR, Fedullo PF, et al. Pulsed delivery of inhaled nitric oxide to patients with primary pulmonary hypertension: an ambulatory delivery system and initial clinical tests. *Chest* 1996;109:1545-9.
  25. Riva CM, Morganroth ML, Ljungman AG, Schoeneich SO, Marks RM, Todd RF III, et al. Iloprost inhibits neutrophil-induced lung injury and neutrophil adherence to endothelial monolayers. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990;3:301-9.
  26. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1996; 334:296-302.
  27. Higenbottam TW, Butt AY, Dinh-Xuan AT, Takao M, Cremona G, Akamine S. Treatment of pulmonary hypertension with the continuous infusion of a prostacyclin analogue, iloprost. *Heart* 1998;79:175-79.
  28. Kereveur A, Callebert J, Humbert M. High plasma serotonin levels in primary pulmonary hypertension: effect of long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2233-39.
  29. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effect of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002 (In press).
  30. Hoepfer MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeier A, Spiekerkoetter E, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000; 342:1866-70.
  31. Machherndl S, Kneussl M, Baumgartner H, Schneider B, Petkov V, Schenk P, et al. Long-term treatment of pulmonary hypertension with aerosolized iloprost. *Eur Respir J* 2001; 17:8-13.
  32. Williamson DJ, Wallman LL, Jones R, Keogh AM, Scoope F, Penny R, et al. Hemodynamic effects of bosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102:411-18.
  33. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins I, Frost A, Tapson VF, 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.
  34. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358:1119-23.
  35. Barst RJ, Rich S, Horn EM, McLaughlin VV, Kerstein D, Widlitz AC, et al. Efficacy and safety of chronic treatment with the oral selective endothelin-A receptor blocker sitaxsentan in pulmonary arterial hypertension (PAH). *Circulation* 2000; 102: II-427.
  36. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(4):441-47.
  37. Wilkens H, Guth A, Koenig J, Forestier N, Cremers B, Hennen B, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:1218-22.

38. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000; 343:1342.
39. Watanabe W, Ohashi K, Takeuchi K, Yamashita K. Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension. *Clin Pharm Therapeutics* 2002; 71(5):398-402.
40. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(1):158-164.
41. Rich S, Dodin E, McLaughlin VV. Usefulness of atrial septostomy as a treatment for primary pulmonary hypertension and guidelines for its application. *Am J Cardiol* 1997; 80:369-71.
42. Peacock AJ, Tattersfield AE, du Bois RM. Primary pulmonary hypertension. *Thorax* 1999; 54(12):1107-18.
43. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Int Med* 2002;136(7):515-22.
44. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352:719-25.
45. Hoeper MM, Galie N, Simonneau G, Rubin LJ. New treatments for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1209-16.
46. Simonneau G, Barst RJ, Galie N. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:800-4.
47. Rosen RC, Kostis JB. Overview of phosphodiesterase 5 inhibition in erectile dysfunction. *Am J Cardiol* 2003; 92(9A):9M-18M.
48. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1655-65.
49. Diretrizes Brasileiras para Manejo da Hipertensão Pulmonar. *J Bras Pneumologia*, 2005; (31):Supl S28-31.
50. Humbert M., Sitbon O., Simonneau G. Drug Therapy: Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351:1425-1436.
51. Sitbon O, Humbert M, Iosif V. Who benefits from long-term calcium-channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:A440.
52. Sitbon O, Humbert M, Nunes H. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780-8.
53. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2119-25.
54. Olschewski H, Simonneau G, Galie N. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-7.
55. Nazzareno Galie, M.D., Hossein A. Ghofrani, M.D., Adam Torbicki, M.D. Robyn J. Barst, M.D. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-57.

---

**Artigo recebido: 13/12/2007**

**Aceito para publicação: 22/04/2008**