

BMJ Best Practice

Hipertensão arterial pulmonar idiopática

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: May 31, 2018

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Prevenção	8
Rastreamento	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	14
Tratamento	18
Abordagem passo a passo do tratamento	18
Visão geral do tratamento	22
Opções de tratamento	24
Novidades	49
Acompanhamento	50
Recomendações	50
Complicações	51
Prognóstico	51
Diretrizes	53
Diretrizes de diagnóstico	53
Diretrizes de tratamento	53
Referências	54
Imagens	61
Aviso legal	63

Resumo

- ◇ Uma doença rara geralmente fatal que costuma ser observada em mulheres. Ela é mais bem tratada em centros especializados em hipertensão pulmonar.
- ◇ Os sintomas e sinais manifestos são inespecíficos e incluem dispneia ao esforço, fadiga e um componente pulmonar alto do segundo som cardíaco.
- ◇ Diagnósticos de exclusão. A ecocardiografia transtorácica com Doppler e o cateterismo do lado direito do coração podem diagnosticar a hipertensão pulmonar. Exames laboratoriais e estudos de imagem podem descartar causas conhecidas de hipertensão pulmonar.
- ◇ A terapia de suporte geral inclui anticoagulantes orais, diuréticos, oxigênio suplementar e digoxina.
- ◇ As opções específicas de tratamento incluem prostanoídes parenterais e por via inalatória, antagonistas dos receptores da endotelina por via oral, inibidores de fosfodiesterase tipo 5 por via oral, o riociguato (um estimulador da guanilato ciclase solúvel) e o selexipague (um agonista seletivo do receptor da prostaciclina IP).
- ◇ O prognóstico não é favorável, pois a maioria dos pacientes acaba desenvolvendo insuficiência do ventrículo direito.

Definição

A hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) é uma doença das pequenas artérias pulmonares caracterizada por remodelação e proliferação vascular. Ela resulta em um aumento progressivo da resistência vascular pulmonar (RVP) e, por fim, em insuficiência do ventrículo direito e morte.[1] É definida por uma pressão arterial pulmonar média ≥ 25 mmHg em repouso com pressão propulsora capilar pulmonar ≤ 15 mmHg e RVP ≥ 3 unidades de Woods, sem uma causa conhecida.[2]

Epidemiologia

Embora a hipertensão pulmonar continue sendo uma doença rara, ela é cada vez mais reconhecida, com uma prevalência estimada de 15.0 casos por milhão de habitantes adultos e uma incidência de 2.4 casos por milhão de habitantes adultos por ano.[6] A idade e a distribuição entre os sexos da doença parecem ter evoluído ao longo do tempo. A idade média era de 36 anos em pacientes inseridos no registro do National Institutes of Health (NIH) dos EUA na década de 1980, com uma proporção de mulheres/homens de 1.7.[7] Registros contemporâneos da França e dos EUA descreviam uma idade média de 50 anos no diagnóstico.[6] [8] Uma parcela significativa dos pacientes (9% no registro francês) tinha mais de 70 anos. Enquanto o registro francês confirmou uma razão mulheres/homens de 1.6,[6] o registro norte-americano retrata uma preponderância feminina muito maior, com uma razão mulheres/homens de 3.9.[8] Mais importante, os principais fatores que retardam o diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) documentados pelo registro do NIH na década de 1980 continuam sendo os mesmos de acordo com os dados atuais do registro dos EUA (intervalo mediano desde o início dos sintomas até o diagnóstico de 1.1 ano).[8]

Etiologia

A causa da hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) é desconhecida. Sua patogênese provavelmente envolve a interação da predisposição genética e os fatores de risco que causam danos vasculares pulmonares.[4] As mutações no gene que codifica o receptor da proteína morfogenética óssea tipo 2 (BMPR2), um membro da superfamília do fator de transformação de crescimento beta (TGF beta), são responsáveis pelos casos familiares de hipertensão arterial pulmonar.[9] No entanto, somente 20% dos portadores das mutações do BMPR2 desenvolvem a doença ao longo da vida.[10] As mutações do BMPR2 também têm sido encontradas em 11% a 40% dos casos não familiares de hipertensão pulmonar primária. Essas mutações causam alterações nas vias de sinalização intracelular que resultam em efeitos proliferativos e antiapoptóticos na vasculatura pulmonar. Outros fatores genéticos predisponentes incluem mutações e variantes nos genes; ACVRL1 (que codifica a quinase tipo receptor de ativina 1, um receptor tipo 1 das proteínas da família TGF beta); ENG (que codifica a endoglin, uma glicoproteína); SMAD9 (que codifica uma proteína da família SMAD, que faz a transdução de sinais dos membros da família TGF beta); CAV1 (que codifica a proteína caveolina 1) e o gene KCNK3 (que codifica um canal de potássio).[11] Os fatores ambientais exatos da HAPI continuam desconhecidos, mas as possibilidades incluem infecções,[12] medicamentos como os redutores de apetite,[13] e lesões inflamatórias.[14]

Fisiopatologia

As principais alterações vasculares são vasoconstrição, proliferação de células de músculo liso e de células endoteliais, e trombose. Essas alterações sugerem a predominância de fatores trombogênicos,

mitogênicos, pró-inflamatórios e vasoconstritores, provavelmente como uma consequência de lesão ou disfunção das células endoteliais pulmonares.[15] Os níveis de um metabólito da prostaciclina, um potente vasodilatador com atividade antiproliferativa e antiplaquetária, encontram-se reduzidos na urina de pacientes com hipertensão pulmonar. No entanto, os níveis dos metabólitos do tromboxano A2 (um vasoconstritor e agonista plaquetário) estão elevados.[16] Além disso, a expressão da sintase da prostaciclina está reduzida na árvore vascular pulmonar de pacientes com hipertensão pulmonar grave, principalmente hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI).[17]

Outro potente vasoconstritor e mediador proliferativo é a endotelina 1. Seus níveis plasmáticos estão elevados na hipertensão pulmonar e apresentam correlação com a gravidade da HAPI.[18] [19] Também existe uma expressão elevada de endotelina 1 nas células endoteliais vasculares em pacientes com hipertensão pulmonar.[20]

O terceiro mediador importante na HAPI é o óxido nítrico, um potente vasodilatador e inibidor da ativação plaquetária e da proliferação das células musculares lisas.[21] Os níveis de óxido nítrico (NO) são mais baixos nos pulmões dos pacientes com HAPI em comparação com controles saudáveis.[22] [23] Antes se acreditava que esses baixos níveis se deviam a uma expressão reduzida da sintetase endotelial de NO no pulmão,[24] mas parece que esses níveis são secundários ao consumo aumentado de NO ou à síntese reduzida de NO decorrente da menor disponibilidade de substrato.[25]

Alterações na serotonina, adrenomedulina, peptídeo intestinal vasoativo, fator de crescimento endotelial vascular,[15] fator de crescimento derivado das plaquetas[26] e canais de potássio[27] também foram descritas.

Um estado pró-coagulante e uma trombose vascular pulmonar in situ foram demonstrados na HAPI e se refletem pelos níveis elevados de fibrinopeptídeo A, dímero D, fator de von Willebrand e inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1.[28]

Essas alterações causam o estreitamento vascular pulmonar com o consequente aumento da resistência vascular pulmonar (RVP) que causa sobrecarga do ventrículo direito e, finalmente, insuficiência do ventrículo direito e morte.

Classificação

Classificação clínica atualizada de hipertensão pulmonar[3]

1. Hipertensão arterial pulmonar (HAP)

- 1.1 HAP idiopática
- 1.2 HAP hereditária
 - 1.2.1 Receptor da proteína morfogenética óssea tipo 2 (BMPR2)
 - 1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
 - 1.2.3 Desconhecido
- 1.3 Induzida por medicamentos e toxinas
- 1.4 Associada a:
 - 1.4.1 Doença do tecido conjuntivo

- 1.4.2 Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)
- 1.4.3 Hipertensão portal
- 1.4.4 Cardiopatias congênitas
- 1.4.5 Esquistossomose

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

1." Hipertensão pulmonar persistente do neonato (HPPN)

2. Hipertensão pulmonar atribuída a cardiopatia esquerda

- 2.1 Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo
- 2.2 Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo
- 2.3 Valvopatia
- 2.4 Obstrução da via de saída/entrada cardíaca esquerda adquirida/congênita e cardiomiopatias congênitas

3. Hipertensão pulmonar atribuída a doenças pulmonares e/ou hipóxia

- 3.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica
- 3.2 Doença pulmonar intersticial
- 3.3 Outras doenças pulmonares com padrão misto restritivo e obstrutivo
- 3.4 Distúrbios respiratórios do sono
- 3.5 Distúrbios de hipoventilação alveolar
- 3.6 Exposição crônica a grandes altitudes
- 3.7 Doenças do desenvolvimento do pulmão

4. Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC)

5. Hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais incertos

- 5.1 Disfunções hematológicas: anemia hemolítica crônica, doenças mieloproliferativas, esplenectomia
- 5.2 Disfunções sistêmicas: sarcoidose, histiocitose pulmonar, linfangioleiomiomatose
- 5.3 Alterações metabólicas: doença de depósito de glicogênio, doença de Gaucher, disfunções da tireoide
- 5.4 Outros: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica, hipertensão pulmonar (HP) segmentar

Classificação da New York Heart Association/Organização Mundial da Saúde (OMS) do estado funcional de pacientes com hipertensão pulmonar^[4]

- Classe funcional I: pacientes com hipertensão pulmonar sem limitação da atividade física normal; a atividade física habitual não provoca o aumento de dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope.
- Classe funcional II: pacientes com hipertensão pulmonar e limitação leve da atividade física. Não há nenhum desconforto em repouso, mas a atividade física normal provoca o aumento de dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope.
- Classe funcional III: pacientes com hipertensão pulmonar e limitação acentuada da atividade física. Não há nenhum desconforto em repouso, mas a atividade mais leve que a habitual provoca o aumento de dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope.

- Classe funcional IV: pacientes com hipertensão pulmonar incapazes de realizar qualquer atividade física e que podem apresentar sinais de insuficiência do ventrículo direito em repouso. Dispneia e/ou fadiga podem estar presentes em repouso e quase toda atividade física aumenta os sintomas.

Baixo risco versus alto risco

Principalmente para decisões de tratamento, é comum classificar os pacientes em grupos de baixo risco e alto risco.^[5]

Os pacientes de baixo risco apresentam:

- Progressão gradual da doença
- Nenhuma evidência clínica de insuficiência cardíaca direita
- Classe funcional I, II ou III
- A distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos >400 metros
- Nível de peptídeo natriurético do tipo B (PNB) ou pró-PNB N-terminal (NT-proPNB) normal ou minimamente elevado
- Disfunção mínima do ventrículo direito na ecocardiografia transtorácica e
- Pressão atrial direita e índice cardíaco normais/quase normais.

Os pacientes de alto risco apresentam características clínicas opostas. São eles:

- Rápida evolução dos sintomas
- Evidência de insuficiência cardíaca direita
- Classe funcional IV
- A distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos <400 metros
- Nível de PNB ou NT-proPNB bastante elevado
- Derrame pericárdico e/ou disfunção significativa do ventrículo direito na ecocardiografia, pressão atrial direita alta e
- Índice cardíaco baixo no cateterismo cardíaco direito.

Rastreamento

O rastreamento é indicado em pacientes com mutações genéticas conhecidas que predisõem a hipertensão pulmonar, especificamente a mutação BMPR2, e em parentes de primeiro grau de uma família com hipertensão arterial pulmonar. A ecocardiografia por Doppler para detectar pressão arterial pulmonar elevada é o exame de primeira escolha. O rastreamento para hipertensão arterial pulmonar também é indicado em pacientes com doença do espectro da esclerodermia e em pacientes com cirrose hepática submetidos à avaliação para transplante de fígado. No entanto, dada a baixa prevalência da doença, o rastreamento corre o risco de gerar muitos falso-positivos e, portanto, os resultados do rastreamento devem ser avaliados com cuidado, geralmente em centros especializados.^[4]

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 36 anos se apresenta com uma história de 6 meses de dispneia ao esforço gradualmente progressiva e fadiga. No exame físico, seus sinais vitais são normais e aparentemente não tem nenhum sofrimento. Seus pulmões estão limpos na ausculta. Seu exame cardíaco mostra uma onda V jugular proeminente, um acentuado componente pulmonar no segundo som cardíaco (P2) e um sopro holossistólico agudo que se ouve melhor na borda esternal esquerda.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Como a hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) é um diagnóstico de exclusão, não existe nenhum teste diagnóstico definitivo, apenas diversos exames laboratoriais e de imagem que descartam outros tipos de hipertensão pulmonar.

História

A manifestação mais comum de HAPI ocorre em mulheres em idade fértil com progressiva dispneia ao esforço e fadiga com ou sem desconforto torácico ou tontura. A síncope é um sintoma menos comum, porém preocupante. Outras pistas da história são a presença de hipertensão pulmonar em um parente de primeiro grau e uso prévio de estimulantes. Uma história pregressa de coágulos sanguíneos ou esplenectomia também pode ser importante.

Exame físico

O exame físico frequentemente é normal nos estágios iniciais. Os pulmões são claros à ausculta, e os sinais positivos incluem uma onda V jugular proeminente no pescoço, um ictus paraesternal esquerdo palpável, um acentuado componente pulmonar no segundo som cardíaco (P2) e um sopro holossistólico agudo que se ouve melhor na borda esternal esquerda. Nos casos mais avançados, existem sinais de insuficiência cardíaca direita como estase venosa jugular, hepatomegalia, ascite e edema periférico.

Exames diagnósticos

Os exames iniciais incluem uma radiografia torácica, um ecocardiografia (ECG) e uma ecocardiografia transtorácica.^[14] O cateterismo cardíaco direito é necessário para confirmar o diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar. Exames adicionais são realizados para descartar causas conhecidas de hipertensão pulmonar. Estes incluem fatores antinucleares, sorologia para vírus da imunodeficiência humana (HIV), hemograma completo, testes da função hepática, testes da função tireoidiana, estudos da função pulmonar, oximetria noturna e cintilografia de ventilação-perfusão. Dependendo da suspeita clínica, polissonografia, tomografia computadorizada (TC) de alta resolução do tórax e angiografia pulmonar também poderiam ser indicadas. Se a avaliação completa não for reveladora, o diagnóstico será de HAPI.

Deve-se obter os níveis de peptídeo natriurético do tipo B (PNB) ou pró-PNB N-terminal (NT-proPNB). Eles são elevados na sobrecarga de pressão no ventrículo direito e correlacionam-se com a gravidade da disfunção do ventrículo direito e a mortalidade na HAPI.^[4] O teste vasodilatador (com óxido nítrico por via inalatória, epoprostenol intravenoso [IV] ou adenosina IV) pode ajudar a identificar um subgrupo

de pacientes com HAPI que podem ser tratados com bloqueadores dos canais de cálcio por via oral. O teste não é indicado em pacientes instáveis ou com insuficiência cardíaca direita.[31] Cerca de 12% dos pacientes respondem agudamente e somente metade deles terá uma resposta sustentada aos bloqueadores dos canais de cálcio.[32]

Fatores de risco

Fortes

sexo feminino

- O registro dos EUA[7] e o registro francês[6] iniciais mostraram uma proporção de mulheres/homens de 1.7:1 e 1.6:1, respectivamente. A doença é especialmente prevalente em mulheres em idade fértil. Um registro mais recente dos EUA mostrou uma preponderância feminina muito maior, com uma proporção de mulheres/homens de 3.9:1.[8] Ainda não se sabe se isso acontece por fatores hormonais ou outros motivos.[29]

história familiar

- A prevalência dos casos familiares de hipertensão arterial pulmonar foi de 6% e 3.9%, respectivamente, nos registros dos EUA[7] e França[30] e da França. A transmissão é autossômica dominante e mostra antecipação genética, expressão variável e uma penetrância ao longo da vida de 10% a 20%.[10] [29] Se um membro da família tiver hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI), a probabilidade de um parente de primeiro grau ser afetado será de aproximadamente 0.6% a 1.2%. Se houver um segundo caso na família, o risco ao longo da vida aumenta para 5% a 10%.[29]

mutações do receptor da proteína morfogenética óssea tipo 2 (BMPR2)

- As mutações no gene que codifica o BMPR2, um membro da superfamília do fator de transformação de crescimento beta, causam hipertensão arterial pulmonar familiar.[9] A prevalência exata das mutações do BMPR2 na população com HAPI é desconhecida, com registros que variam de 11% a 40%.[10] Essas mutações causam alterações nas vias de sinalização intracelular que resultam em efeitos proliferativos e antiapoptóticos na vasculatura pulmonar.[10]

Fracos

drogas e toxinas

- Redutores de apetite, especialmente o aminorex, a fenfluramina, a dexfenfluramina e o benfluorex são fatores de risco definitivos.[4] Anfetaminas (incluindo metanfetamina), cocaína, dasatanibe e erva de São João também são fatores de risco em potencial, mas a associação necessita de confirmação adicional.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

idade entre 20 e 50 anos (comum)

- A idade média no diagnóstico era de 36 anos entre os pacientes inseridos no registro do National Institutes of Health dos EUA na década de 1980.[7] Registros contemporâneos da França e dos EUA

descreviam uma idade média de 50 anos no diagnóstico.[6] Atualmente, a faixa mais comum está entre 45 e 54 anos de idade.[2] Uma parcela significativa dos pacientes (9% no registro francês) tinha mais de 70 anos. No entanto, a doença é observada em uma ampla variedade de faixas etárias (com relatos de pacientes entre 1 e 81 anos de idade).

sexo feminino (comum)

- A hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) é mais comum em mulheres que em homens.[6] [7]

dispneia (comum)

- Observada em 60% dos casos, principalmente com esforço físico.[7]

componente pulmonar (P2) acentuado na segunda bulha cardíaca (comum)

- Devido ao atraso no fechamento da valva pulmonar. A variação fisiológica respiratória do segundo som cardíaco é mantida, diferente da hipertensão arterial pulmonar (HAP) associada ao defeito do septo atrial.[34] Observado em 93% dos casos.[7]

sopro de regurgitação tricúspide (comum)

- Sopro holossistólico agudo mais bem ouvido na borda esternal esquerda.[34] Observado em 40% dos casos.[7]

história familiar (incomum)

- Observa-se um parente de primeiro grau com a doença em 6% dos casos.[7]

Outros fatores de diagnóstico**edema periférico (comum)**

- Observado em 32% dos casos.[7]

cianose (comum)

- Observada em 20% dos casos.[7]

uso de estimulantes (incomum)

- Principalmente metanfetamina. O uso de estimulantes foi observado em 28.9% dos casos em um estudo.[33]

fadiga (incomum)

- Apresenta-se com dispneia.[34] [35]

síncope (incomum)

- A síncope é um sintoma menos comum, porém preocupante.[34] Os pacientes podem ter síncope ou pré-síncope à medida que o débito cardíaco fica fixo e finalmente cai.[35]

dor torácica (incomum)

- Os pacientes podem se apresentar com ou sem desconforto torácico.[34]

pré-síncope (incomum)

- Os pacientes podem ter síncope ou pré-síncope à medida que o débito cardíaco fica fixo e finalmente cai.[35]

sopro diastólico precoce agudo na área pulmonar (incomum)

- Um sopro de Graham Steell diastólico precoce agudo que é indicador de regurgitação pulmonar.[7]
[34]

estase jugular (incomum)

- Proeminência das ondas jugulares A ou V. O refluxo hepatojugular também pode estar presente.[34]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Observa-se um alargamento da artéria pulmonar principal em 90% dos casos, vasos hilares aumentados em 80% e poda em 51% dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI). As 3 anormalidades são observadas simultaneamente em 42% das vezes.[7] A radiografia torácica era normal em 6% dos pacientes no registro do National Institutes of Health (NIH) dos EUA. Em geral, a radiografia torácica não é sensível nem específica o suficiente para estabelecer o diagnóstico.[34] 	marcações vasculares periféricas atenuadas ("poda"), sombras aumentadas da artéria pulmonar e opacificação do espaço retroesternal na vista lateral
eletrocardiograma (ECG) <ul style="list-style-type: none"> Achados de HVD: onda R alta e onda S pequena (proporção R/S >1) na derivação V1, complexo qR em V1, RSR em V1, onda S grande e onda R pequena (proporção R/S <1) em V5 ou V6 ou um padrão S1S2S3; desvio do eixo para a direita: eixo de QRS do plano frontal médio >100 graus; aumento atrial direito: onda P maior ou igual a 2.5 mm nas derivações II, III e aVF. A sensibilidade do desvio do eixo para a direita e da HVD é somente 73% e 55%, respectivamente, enquanto a especificidade é 70% para ambos em pacientes com pressão arterial pulmonar média >50 mmHg.[36] Assim, um ECG normal não descarta a presença de hipertensão pulmonar significativa. ECGs subsequentes também devem ser realizados. [Fig-1] 	hipertrofia ventricular direita (HVD), desvio do eixo para a direita, aumento atrial direito
ecocardiografia transtorácica com Doppler <ul style="list-style-type: none"> A pressão sistólica da artéria pulmonar (sPAP) é considerada igual à PSVD na ausência de estenose da valva pulmonar e obstrução do fluxo de saída do trato. A PSVD é estimada de acordo com a velocidade do jato de RT adquirida por Doppler mais a pressão atrial direita estimada. É possível analisar os jatos de RT em 39% a 86% dos pacientes.[37] A correlação com as medidas de cateterismo cardíaco direito é variável (r de 0.57 a 0.93), e é mais sólida para sPAP >50 mmHg e <100 mmHg.[34] A sensibilidade e a especificidade da sPAP estimada na previsão da hipertensão arterial pulmonar variam de 79% a 100%, e de 60% a 98%.[37] Assim, a ecocardiografia transtorácica é um bom exame de rastreamento para detectar a hipertensão pulmonar, mas sempre requer a confirmação com cateterismo cardíaco direito. Repetir se necessário. [Fig-2] 	regurgitação tricúspide (RT); pressão sistólica no ventrículo direito (PSVD) estimada >35 mmHg; dilatação do ventrículo e átrio direitos; derrame pericárdico

Exame	Resultado
cateterismo cardíaco direito <ul style="list-style-type: none"> É considerado o diagnóstico definitivo para a medida hemodinâmica pulmonar e necessário para confirmar a presença de hipertensão pulmonar, para estabelecer o diagnóstico específico e para determinar a gravidade da hipertensão pulmonar.[37] Repetir se necessário. 	pressão arterial pulmonar média >25 mmHg em repouso ou >30 mmHg com exercício, com pressão propulsora capilar pulmonar <15 mmHg e resistência vascular pulmonar (RVP) >3 unidades de Woods
fator antinuclear (FAN) <ul style="list-style-type: none"> O FAN com baixo título pode ser observado em até 40% dos pacientes.[37] 	negativo ou positivo com baixo título ($\leq 1:80$)
testes de função pulmonar <ul style="list-style-type: none"> Defeito pulmonar restritivo leve observado em 20% a 50% dos pacientes.[36] Redução leve na capacidade de difusão observada na maioria dos pacientes. 	normais ou reduções leves nos volumes pulmonares; redução leve na capacidade de difusão
oximetria noturna <ul style="list-style-type: none"> Dessaturação noturna observada em cerca de 70% a 77% dos pacientes na ausência de distúrbios respiratórios do sono.[37] [38] 	>10% do tempo de sono com saturação de oxigênio por oximetria de pulso <90%
cintilografia de ventilação-perfusão <ul style="list-style-type: none"> Indicada para diferenciar da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica com sensibilidade de 90% a 100%, e especificidade de 94% a 100%.[37] Use tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) se V/Q for indeterminado. 	probabilidade normal ou baixa
teste de caminhada de 6 minutos <ul style="list-style-type: none"> Fornecer uma estimativa da capacidade de exercício e da gravidade da doença, bem como a resposta à terapia e evolução.[37] Deve ser repetido em série. 	valor absoluto da distância, porcentagem da distância predita, saturação de oxigênio por oximetria de pulso, frequência cardíaca e escala de dispneia de Borg
Peptídeo natriurético do tipo B (PNB) ou pró-peptídeo natriurético do tipo B N-terminal (NT-proPNB) <ul style="list-style-type: none"> Encontra-se elevado na sobrecarga de pressão do ventrículo direito e está correlacionado à gravidade da disfunção do ventrículo direito e mortalidade na HAPI.[4] Deve ser repetido posteriormente. 	elevado (>99 nanogramas/L ou >99 picogramas/mL)
hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Solicitar como avaliação inicial para excluir hemoglobinopatia como uma causa de hipertensão pulmonar secundária. 	normal
TFHs <ul style="list-style-type: none"> Solicitar para excluir doença hepática ou hipertensão portal como uma causa de hipertensão pulmonar secundária. 	normal
testes da função tireoidiana (TFTs) <ul style="list-style-type: none"> Solicitar para excluir doença tireoidiana como uma causa de hipertensão pulmonar secundária. 	normal

Exame	Resultado
sorologia do HIV <ul style="list-style-type: none"> Solicitar para excluir infecção por HIV como uma causa de hipertensão pulmonar secundária. 	negativo

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
tomografia computadorizada (TC) de alta resolução do tórax ± angiografia pulmonar por TC <ul style="list-style-type: none"> Útil para procurar outras causas de hipertensão pulmonar como enfisema e doença pulmonar intersticial. A angiografia pulmonar por TC complementar pode ser usada para descartar hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. 	pode mostrar dilatação da artéria pulmonar central, estreitamento dos vasos pulmonares periféricos, artérias brônquicas dilatadas, aumento cardíaco direito; a hiperinsuflação será observada em enfisema
teste de vasodilatação com óxido nítrico por via inalatória, epoprostenol intravenoso (IV) ou adenosina IV <ul style="list-style-type: none"> O objetivo principal é identificar um subconjunto de pacientes com HAPI que podem ser tratados com bloqueadores dos canais de cálcio por via oral. Assim, ele não é indicado em pacientes instáveis ou com insuficiência cardíaca direita.[31] Cerca de 12% dos pacientes respondem agudamente e somente metade deles terá uma resposta sustentada aos bloqueadores dos canais de cálcio.[32] 	positivo ou negativo; uma resposta vasodilatadora positiva aguda é definida como uma queda na pressão arterial pulmonar média de pelo menos 10 mmHg a ≤40 mmHg, com débito cardíaco elevado ou inalterado

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hipertensão arterial pulmonar (HAP) associada a cardiopatias esquerdas (hipertensão venosa pulmonar)	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes idosos, preponderância masculina, fatores de risco cardiovasculares habituais (diabetes, hipertensão, tabagismo). Galopes ventriculares esquerdos e sopros da valva mitral. 	<ul style="list-style-type: none"> Ecocardiografia transtorácica: aumento atrial esquerdo, disfunção sistólica e/ou diastólica no ventrículo esquerdo, doença da valva mitral.[37] Cateterismo cardíaco direito: pressão propulsora capilar pulmonar elevada, gradiente transpulmonar <12 mmHg. Cateterismo cardíaco esquerdo: doença coronariana, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo elevada.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
HAP associada a distúrbios respiratórios pulmonares e/ou hipóxia	<ul style="list-style-type: none"> • DPOC: >40 a 50 anos, história de tabagismo, tosse crônica e produção de expectoração, diminuição dos murmúrios vesiculares, sibilância. • Doença pulmonar intersticial: história de exposições ocupacionais, uso de drogas, tabagismo ou doença do tecido conjuntivo; tosse crônica não produtiva, estertores inspiratórios bibasilares, baqueteamento digital. • Distúrbios respiratórios do sono (por exemplo, apneia obstrutiva do sono): ronco alto, sonolência diurna excessiva, cefaleias matinais, obesidade, elevações leves na pressão arterial pulmonar. • Distúrbios de hipoventilação alveolar: síndrome obesidade-hipoventilação, doença neuromuscular. 	<ul style="list-style-type: none"> • TFPs: defeito obstrutivo ou restritivo. • Gasometria arterial: hipoxemia, hipercapnia. • Oximetria noturna: dessaturação, rastreamento para apneia do sono. • Polissonografia: apneia obstrutiva do sono • Tomografia computadorizada (TC) torácica de alta resolução: enfisema, doença pulmonar intersticial.
HAP decorrente de doença trombótica e/ou embólica crônica	<ul style="list-style-type: none"> • História de embolia pulmonar, sopros nos campos pulmonares (murmúrios de fluxo pulmonar) presentes em 30% dos casos e estes não estão presentes em hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI).[39] 	<ul style="list-style-type: none"> • Cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão: um ou mais defeitos de perfusão de tamanho segmentar ou maiores não correlacionados.[37] • Angiografia pulmonar: redes vasculares ou estreitamento em forma de banda, irregularidades da íntima, defeitos da bolsa, estreitamento abrupto e angular e obstrução proximal.[39]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
HAP associada a: doença do tecido conjuntivo	<ul style="list-style-type: none"> • Envolvimento de órgãos multissistêmico: lesões cutâneas, artralgias/artrite, DRGE (doença do refluxo esofágico), fenômeno de Raynaud, úlceras orais, serosite, doença renal, anormalidades hematológicas etc. • Esclerodermia: especialmente a forma limitada(síndrome CREST: calcinose, fenômeno de Raynaud, alteração da motilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasia) na ausência de doença pulmonar intersticial. Menos grave na forma difusa de esclerodermia.[37] • Menos comum em LES (lúpus eritematoso sistêmico), doença mista do tecido conjuntivo e artrite reumatoide. 	<ul style="list-style-type: none"> • Fatores antinucleares com título >1:80.[37] • Anticorpos anticentrômeros na esclerodermia limitada.[34] • Anticorpos anti-U3-ribonucleoproteína (RNP) na esclerodermia difusa. • Anticorpos anticardiolipina no lúpus. • Fator reumatoide.
HAP associada a: shunts sistêmico-pulmonares congênitos	<ul style="list-style-type: none"> • Shunts simples (mais comuns que complexos): defeito do septo ventricular (risco mais alto, especialmente se >1 cm), defeito do septo atrial (especialmente se >2 cm e do tipo de seio venoso), persistência do canal arterial, retorno venoso pulmonar anômalo. • Shunts complexos: tronco arterioso (quase todos os pacientes desenvolvem HAP), defeitos do septo atrioventricular. • Para todos os defeitos, o risco de HAP será mais alto se o defeito não for reparado. • Fisiologia de Eisenmenger: eritrocitose secundária, deficiência de ferro, hemoptise, embolização "paradoxal", abscessos cerebrais.[40] 	<ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiografia com contraste e solução salina agitada ("bolha"): melhor para shunt com inversão (direita para esquerda).[37] • Ecocardiografia transesofágica por Doppler e/ou ressonância nuclear magnética (RNM) cardíaca:[40] definição anatômica. • Cateterismo cardíaco direito e esquerdo com medição da saturação de oxigênio.[37]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
HAP associada a: hipertensão portal (hipertensão portopulmonar)	<ul style="list-style-type: none"> A idade média da manifestação é a quinta década de vida; razão de homens/mulheres de 1.1:1.[41] Sinais de doença hepática subjacente: icterícia, telangiectasia aracniforme, edema dos membros inferiores, ascite. 	<ul style="list-style-type: none"> Testes da função hepática: anormais. Ultrassonografia abdominal com Doppler colorido: cirrose hepática, aumento no gradiente venoso trans-hepático. Cateterismo cardíaco direito: aumento do gradiente entre a pressão da veia hepática livre e oclusa (em cunha).
HAP associada a: infecção por HIV	<ul style="list-style-type: none"> Fatores de risco de infecção por HIV. 	<ul style="list-style-type: none"> Sorologia positiva para HIV.
HAP associada a: medicamentos e toxinas	<ul style="list-style-type: none"> História de uso de inibidores de apetite: aminorex, derivados de fenfluramina,[29] uso de metanfetamina.[33] 	<ul style="list-style-type: none"> Toxicologia anormal.
HAP associada a: outros distúrbios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> História de doença tireoidiana, hemoglobinopatias, doenças mieloproliferativas, esplenectomia.[4] [37] 	<ul style="list-style-type: none"> Testes da função tireoidiana anormais, hemograma completo com contagem plaquetária.[4] [37]
Doença veno-oclusiva pulmonar/ hemangiomatose capilar pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> Baqueteamento digital e/ ou estertores basais no exame físico.[4] 	<ul style="list-style-type: none"> Hipoxemia mais grave e diminuição na capacidade de difusão do monóxido de carbono.[4] TC do tórax: com opacidade em vidro fosco com uma distribuição centrolobular, linhas septais e adenopatia. Números elevados de macrófagos carregados de hemossiderina no líquido da lavagem broncoalveolar.

Abordagem passo a passo do tratamento

Os objetivos do tratamento incluem: melhora na classe funcional I ou II, melhora na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (6MWD) de 380 a 440 metros, tamanho do ventrículo direito (VD) e função na ecocardiografia normal ou quase normal, um pico na captação de oxigênio >15 mL/kg/minuto durante teste ergométrico, níveis normais de peptídeo natriurético do tipo B (PNB) e normalização da função do VD como avaliada pela hemodinâmica obtida por cateterismo cardíaco direito (pressão atrial direita ≤ 8 mmHg e índice cardíaco ≥ 2.5 L/minuto/m²).[42]

Em virtude das complexidades apresentadas por esses pacientes, recomenda-se que eles sejam encaminhados a um centro com experiência no tratamento de hipertensão arterial pulmonar (HAP). As opções de tratamento disponíveis incluem terapia de suporte geral, terapia específica para hipertensão arterial pulmonar (bloqueadores dos canais de cálcio, prostanoídes, antagonistas dos receptores da endotelina, inibidores da fosfodiesterase-5 ou um estimulador da guanilato ciclase solúvel) e transplante de pulmão conforme apropriado.[43]

Terapia de suporte geral

A terapia de suporte geral é indicada para a maioria dos pacientes e inclui:[43]

- Anticoagulantes orais (se não houver contraindicação)
- Diuréticos no caso de retenção de líquidos
- Oxigênio suplementar no caso de hipoxemia
- Digoxina no caso de insuficiência cardíaca direita refratária e/ou arritmias supraventriculares
- Exercícios supervisionados
- Evitar a gestação.

Teste de vasorreatividade aguda: resposta positiva e sustentada

O teste de vasorreatividade aguda geralmente deve ser realizado nos pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) e, se forem responsivos, eles deverão ser tratados com as doses ideais toleradas de bloqueadores dos canais de cálcio. O teste de vasorreatividade é contraindicado em pacientes com sintomas de classe funcional IV da Organização Mundial da Saúde (OMS) e baixo índice cardíaco. O teste de vasorreatividade geralmente não é recomendado para hipertensão pulmonar causada por doenças subjacentes.

- A resposta aguda a vasodilatadores é definida como uma queda na pressão arterial pulmonar média de ≥ 10 mmHg a ≤ 40 mmHg, com débito cardíaco elevado ou inalterado durante o teste de desafio agudo com óxido nítrico por via inalatória, epoprostenol intravenoso ou adenosina intravenosa.[4] Aproximadamente 12% dos pacientes com HAPI são responsivos. No entanto, apenas metade deles terá uma resposta sustentada (definida como estando na classe funcional I ou II com hemodinâmica quase normal depois de vários meses de terapia).[32] Assim, o monitoramento rigoroso é obrigatório.[4]
- A manutenção da resposta (definida como classe funcional I ou II da New York Heart Association [NYHA] com hemodinâmica quase normal depois de vários meses de tratamento) deve ser documentada.[4]
- A escolha do medicamento se baseia na frequência cardíaca (FC) inicial; se a FC for <100 batimentos/minuto - nifedipino ou anlodipino, se a FC for >100 batimentos/minuto - diltiazem.[4]

Os pacientes que não responderem ao teste de vasorreatividade e os pacientes sem resposta sustentada aos bloqueadores dos canais de cálcio, ou aqueles para quem os bloqueadores dos canais de cálcio forem contraindicados, deverão começar outra terapia específica para a hipertensão arterial pulmonar. As opções de tratamento personalizadas incluem o seguinte.

- Prostanoides: foi demonstrado que todos os prostanoides melhoram a distância percorrida em 6 minutos, a classe funcional e o estado hemodinâmico, além de evitar o agravamento clínico.[4] O epoprostenol intravenoso, um sal sintético da prostaciclina, é o único medicamento até o momento que melhora comprovadamente a sobrevivência de pacientes com HAPI grave.[44] Outros prostanoides incluem a treprostinila, que pode ser administrada por via subcutânea, intravenosa, oral ou inalatória, e a iloprost por via inalatória.
- Antagonistas dos receptores de endotelina: a endotelina 1 age em 2 receptores distintos, ETA e ETB. Trata-se de um poderoso vasoconstritor e mitógeno das células do músculo liso, cujo sistema está ativado nos pacientes com HAPI.[4] Foi demonstrado que a bosentana, um antagonista oral dos receptores ETA e ETB, melhora a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (6MWD), a classe funcional, a hemodinâmica e o tempo até o agravamento clínico. A ambrisentana, um antagonista seletivo do receptor ETA, melhora a capacidade de exercício conforme avaliada pelo teste de 6MWD em 12 semanas e está associada a um baixo risco de toxicidade hepática. A macitentan, um novo antagonista duplo dos receptores da endotelina, demonstrou protelar o desfecho composto de morbidade e mortalidade (guiado pela piora nos sintomas de HAP) em um ensaio clínico de longa duração controlado por placebo e guiado por eventos.[45]
- Inibidores de fosfodiesterase-5: esses agentes aumentam a resposta vascular pulmonar ao óxido nítrico (NO).[31] Existem relatos de que a sildenafil oral melhora a capacidade de exercício, a classe funcional e o estado hemodinâmico em pacientes com hipertensão arterial pulmonar, sem alterar o tempo até o agravamento clínico.[46] A tadalafila é um outro inibidor de fosfodiesterase-5 (PDE-5), administrado uma vez ao dia, que pode ser usado em pacientes de baixo risco. Foi demonstrado que ela melhora o teste de 6MWD por uma variação média corrigida por placebo de 33 metros e está associada a menor agravamento clínico e melhora da qualidade de vida no que diz respeito à saúde.[47]
- Estimuladores de guanilato ciclase solúveis: também potencializam a via de NO, mas fazem-no ao estimular diretamente a enzima que sintetiza o monofosfato de guanosina cíclico (GMP cíclico), o segundo mensageiro e efetores a jusante do NO. Riociguat, o único medicamento disponível nessa classe até hoje, melhorou a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (6MWD), a resistência vascular pulmonar, o fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B, a classe funcional da OMS e o tempo até o agravamento clínico em um ensaio clínico randomizado, multicêntrico e duplo-cego de 12 semanas.[48]
- Agonistas seletivos do receptor da prostaciclina IP: o selexipague, único medicamento disponível nessa classe, reduziu o risco de uma combinação de óbito ou complicações relacionados à HAP em pacientes pré-tratados e pacientes que ainda não foram submetidos a terapia. Taxas menores de progressão da doença e hospitalização representaram a maior parte da redução de risco.[49] A European Medicines Agency (EMA) realizou uma revisão da segurança do selexipague e concluiu que ele pode continuar sendo usado nos pacientes existentes e novos, de acordo com as informações de prescrição atuais.[50]

Estratificação de risco como base para decisões de tratamento

Para decisões sobre o tratamento, deve-se usar uma abordagem racional para classificar os pacientes em um grupo de baixo risco, de risco intermediário ou de alto risco, de acordo com a combinação de diversas características clínicas.[4] Nem todos esses parâmetros precisam necessariamente ser obtidos; é a impressão geral de um médico experiente que importa mais. Em geral, o objetivo da terapia é levar os pacientes para a categoria de baixo risco ou mantê-los nela. Embora algumas evidências deem suporte a esta estratificação de risco, é difícil extrapolar esses dados para o paciente individual.

São necessários discernimento clínico e experiência significativos para tomar essas decisões.[4]

Os pacientes de baixo risco apresentam:[4]

- Ausência de progressão dos sintomas e ausência de síncope
- Nenhuma evidência clínica de insuficiência cardíaca direita
- Classe funcional II ou III da OMS
- 6MWD >440 metros
- Pico de VO₂ >15 mL/min/kg (>65% do predito) e inclinação de VE/VCO₂ (equivalente ventilatório de oxigênio) <36 no teste ergométrico
- Peptídeo natriurético do tipo B (PNB) <50 ng/mL ou pró-peptídeo natriurético do tipo B N-terminal (NT-proPNB) <300 ng/mL
- Nenhum derrame pericárdico e área do átrio direito <18 cm² na ecocardiografia transtorácica
- Pressão atrial direita <8 mmHg, índice cardíaco ≥2.5 L/minuto/m² e saturação venosa mista de oxigênio de >65% no cateterismo cardíaco direito.

Os antagonistas orais dos receptores da endotelina (bosentana, ambrisentana, macitentan), os inibidores da fosfodiesterase-5 orais (sildenafil, tadalafila), o riociguato (um estimulador de guanilato ciclase solúvel), ou o agonista seletivo do receptor da prostaciclina IP selexipague são as opções de primeira linha para pacientes de baixo risco.[51] A terapia combinada oral inicial com tadalafila e ambrisentana também pode ser considerada.[51] Para pacientes que não respondem adequadamente à monoterapia oral, terapias sequenciais adicionais com medicamentos de classes diferentes são indicadas.

Os pacientes de alto risco apresentam as seguintes características clínicas:[4]

- Progressão rápida dos sintomas e/ou presença de síncope
- Evidência clínica de insuficiência cardíaca direita
- Classe funcional IV da OMS
- 6MWD <165 metros
- Pico de VO₂ <11 mL/min/kg (<35% do predito) e inclinação de VE/VCO₂ ≥45 no teste ergométrico
- PNB >300 ng/mL ou NT-proPNB >1400 ng/mL
- Derrame pericárdico e área do átrio direito >26 cm² na ecocardiografia
- Pressão atrial direita >14 mmHg, índice cardíaco ≤2.0 L/minuto/m² e saturação venosa mista de oxigênio de <60% no cateterismo cardíaco direito.

Os pacientes com valores entre os dois grupos acima são considerados de risco intermediário.

O epoprostenol IV é indicado como terapia de primeira linha nos pacientes de alto risco.[4] [5] [31] O epoprostenol, um sal sintético da prostaciclina, é o único medicamento até o momento que melhora comprovadamente a sobrevida de pacientes com HAPI grave.[44]

Se os objetivos do tratamento não forem atingidos, deve-se instituir a terapia combinada.[52] [53] As terapias atuais têm como alvo 3 vias distintas na HAP. Dois ou três medicamentos de classes diferentes (por exemplo, prostanoídes, antagonistas dos receptores da endotelina, inibidores da fosfodiesterase-5 ou um estimulador de guanilato ciclase solúvel) podem ser usados. Observe que um inibidor da fosfodiesterase-5 e um estimulador de guanilato ciclase solúvel não devem ser usados em combinação, pois podem ocasionar hipotensão sistêmica. Em um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo, a adição de iloprostá por via inalatória aos pacientes de classe funcional III tratados com bosentana por pelo menos 3 meses foi associada a melhoras na distância percorrida em 6 minutos, bem como na classe funcional, no tempo até o agravamento clínico e no estado hemodinâmico,[54] mas um estudo semelhante subsequente não mostrou um efeito positivo da adição de iloprostá por via inalatória à terapia com bosentana oral.[55] Outro ensaio clínico randomizado e controlado mostrou que a adição de treprostinila por via inalatória a pacientes ainda sintomáticos que tomam bosentana ou sildenafila melhora a capacidade de exercício, a qualidade de vida e os níveis de NT-proBNP.[56] Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado de 16 semanas mostrou que a adição de sildenafila ao epoprostenol intravenoso de longo prazo melhora a capacidade de exercício, a hemodinâmica, o tempo até o agravamento clínico e a qualidade de vida em alguns pacientes.[57] Um ensaio clínico randomizado e controlado constatou que a adição de tadalafila ao tratamento com bosentana foi associada a uma melhora modesta no teste de 6MWD.[58] Um ensaio clínico controlado por placebo revelou que a macitentan (como monoterapia, ou em combinação com um inibidor da fosfodiesterase-5 ou um prostanoíde) protelou o um desfecho composto de morbidade e mortalidade em pacientes com hipertensão arterial pulmonar sintomática.[45] O riociguato melhorou a capacidade de exercício e diversos desfechos secundários em um ensaio clínico randomizado, multicêntrico e duplo-cego de 12 semanas de duração no qual os pacientes recebiam terapia de base com prostanoídes ou antagonistas dos receptores de endotelina.[48]

Revisões sistemáticas dos ensaios que incluíam terapia combinada sugerem que existem evidências de modesta melhora no teste de 6MWD, mas que a terapia combinada não teve nenhum impacto na mortalidade.[59] [60] [61] Deve-se observar que os ensaios clínicos randomizados e controlados incluídos nas revisões sistemáticas não levaram em conta a mortalidade.

Pacientes resistentes ao tratamento

Para pacientes refratários a todas as terapias medicamentosas, as opções cirúrgicas incluem septostomia atrial por balão (SAB) e/ou transplante de pulmão.[4] [31]

A SAB produz um shunt da direita para esquerda que descomprime o átrio direito e o ventrículo direito, aumenta o débito cardíaco sistêmico e diminui a saturação de oxigênio no sangue arterial sistêmico. Esta diminuição é compensada pelo aumento no débito que causa um aumento no transporte sistêmico de oxigênio.[4] Atualmente, a SAB raramente é realizada em pacientes com classe funcional IV e síncope recorrente e/ou insuficiência cardíaca direita apesar de todas as terapias medicamentosas disponíveis. A SAB pode ser usada como uma ponte para o transplante de pulmão ou quando terapias medicamentosas não estão disponíveis.

A disponibilidade de terapia medicamentosa efetiva reduziu a necessidade de transplante de pulmão. Entretanto, o transplante continua sendo uma opção importante para pacientes nos quais a terapia

medicamentosa falhou e que permanecem na classe funcional III ou IV da OMS. Dados mostram que a sobrevida após o transplante melhorou em 52% a 75% em 5 anos e 45% a 66% em 10 anos.[4] O transplante de pulmão duplo é mais comumente realizado. Os transplantes de coração e pulmão devem ser considerados em pacientes com cardiopatia congênita complexa e naqueles com insuficiência cardíaca em estágio terminal.[4] [5] É difícil decidir quando colocar um paciente na lista de transplante de pulmão, principalmente em virtude da imprevisibilidade das listas de espera e da falta de doadores de órgãos.[4]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso		(resumo)
resposta positiva ao teste de vasorreatividade aguda sem contraindicação a bloqueadores dos canais de cálcio		
	1a	teste de um bloqueador dos canais de cálcio
	mais	mudanças de estilo de vida
	mais	anticoagulante
	adjunto	diuréticos
	adjunto	oxigênio suplementar
	adjunto	digoxina
	2a	septostomia atrial ou transplante de pulmão
resposta negativa ao teste de vasorreatividade aguda ou bloqueadores dos canais de cálcio contraindicados		
<div> <div></div> <div>risco baixo ou intermediário</div> </div>	1a	antagonista do receptor da endotelina ou inibidor da fosfodiesterase-5, riociguat ou selexipague ou terapia combinada inicial
	mais	mudanças de estilo de vida
	mais	anticoagulante
	adjunto	diuréticos
	adjunto	oxigênio suplementar
	adjunto	digoxina

Em curso		(resumo)
<div> <div></div> <div>alto risco</div> </div>	2a	prostanoide ± antagonista dos receptores da endotelina ou inibidor da fosfodiesterase-5 ou riociguat
	mais	mudanças de estilo de vida
	mais	anticoagulante
	adjunto	diuréticos
	adjunto	oxigênio suplementar
	adjunto	digoxina
	3a	septostomia atrial ou transplante de pulmão
	1a	prostanoide
	mais	mudanças de estilo de vida
	mais	anticoagulante
	adjunto	diuréticos
	adjunto	oxigênio suplementar
	adjunto	digoxina
	2a	antagonista dos receptores da endotelina ou inibidor da fosfodiesterase-5 ou riociguat ± prostanoide
	mais	mudanças de estilo de vida
	mais	anticoagulante
	adjunto	diuréticos
	adjunto	oxigênio suplementar
	adjunto	digoxina
	3a	septostomia atrial ou transplante de pulmão

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso

resposta positiva ao teste de vasorreatividade aguda sem contraindicação a bloqueadores dos canais de cálcio

1a teste de um bloqueador dos canais de cálcio

Opções primárias

» **nifedipino**: 30-60 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 240 mg/dia

OU

» **anlodipino**: 2.5 a 10 mg por via oral uma vez ao dia
Podem ser necessárias doses mais altas; entretanto, isto deve ser feito após consulta com um especialista.

OU

» **diltiazem**: 60 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 900 mg/dia

» O teste de vasorreatividade aguda geralmente deve ser realizado em todos os pacientes que são candidatos aos bloqueadores dos canais de cálcio.[4] O teste de vasorreatividade é contraindicado em pacientes com sintomas de classe funcional IV da Organização Mundial da Saúde (OMS) e baixo índice cardíaco. O teste de vasorreatividade geralmente não é recomendado para hipertensão pulmonar causada por doenças subjacentes.

» Uma resposta positiva é definida como uma queda na pressão arterial pulmonar média (mPAP) de ≥ 10 mmHg a ≤ 40 mmHg, sem diminuição no débito cardíaco.[62] Cerca de 12% dos pacientes são responsivos e devem começar um tratamento com um bloqueador dos canais de cálcio. Aproximadamente metade terá uma resposta sustentada (definida como estando na classe funcional I ou II com

Em curso

hemodinâmica quase normal depois de vários meses de terapia).[32] Assim, o monitoramento rigoroso é obrigatório,[4] e esses medicamentos deverão ser descontinuados se a resposta não for sustentada.[62]

» A escolha do medicamento se baseia na frequência cardíaca (FC) inicial; se a FC for <100 batimentos/minuto - nifedipino ou anlodipino, se a FC for >100 batimentos/minuto - diltiazem.[4] O verapamil não deve ser usado por causa de seus efeitos inotrópicos negativos.[62]

mais mudanças de estilo de vida

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Exercícios aeróbios de baixo impacto devem ser realizados, conforme tolerado. Esforço físico pesado e exercícios isométricos devem ser evitados.[62]

» A ingestão de sódio deve ser restrita (até <2400 mg/dia), especialmente em pacientes com insuficiência do ventrículo direito. De um modo geral, a gravidez deve ser evitada.[62]

mais anticoagulante

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **varfarina**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia, ajustar de acordo com a INR

» Os pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) têm trombose microscópica in situ na vasculatura pulmonar e anormalidades pró-trombóticas e, na presença de insuficiência do ventrículo direito, terão aumento do risco de tromboembolismo venoso.[31] A melhora na sobrevida com anticoagulantes foi relatada em 3 estudos retrospectivos de um único centro, um pequeno estudo prospectivo não controlado e não randomizado, e um registro observacional.[63] [64]

» Assim, a varfarina é recomendada para todos os pacientes com HAPI, salvo se houver alguma contraindicação. A dose de manutenção deve ser ajustada de acordo com a meta da razão normalizada internacional (INR) de 1.5 a 2.5.

adjunto diuréticos

Em curso

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **furosemida**: 20-80 mg por via oral uma vez ao dia, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 600 mg/dia

OU

» **bumetanida**: 0.5 a 10 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **metolazona**: 2.5 a 10 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **espironolactona**: 12.5 a 50 mg por via oral uma vez ao dia, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 400 mg/dia

OU

» **torasemida**: 5-20 mg por via oral uma vez ao dia, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 40 mg/dia

» Efetivos no alívio da retenção de líquido da insuficiência cardíaca direita e na melhora da dispneia.[4] [31] [63] O efeito na mortalidade é desconhecido. Os eletrólitos séricos e a função renal devem ser monitorados rigorosamente.[4] [31] A diurese em excesso pode causar hipotensão sistêmica, insuficiência renal e síncope.

» Não existem ensaios clínicos com classes específicas de diuréticos e, assim, a escolha deve ser individualizada.[4]

adjunto **oxigênio suplementar**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **oxigênio**: 1-6 L/minuto por meio de uma cânula nasal conforme necessário para manter a saturação de oxigênio sempre >90%

» O oxigênio suplementar deve ser administrado nos casos de hipoxemia, definida como tensão

Em curso

de oxigênio arterial ≤ 60 mmHg ou saturação de oxigênio $\leq 89\%$ em repouso, durante o sono ou com deambulação. A hipoxemia é um poderoso vasoconstritor pulmonar e pode contribuir para o desenvolvimento e/ou a progressão da hipertensão arterial pulmonar.[31]

» O objetivo da terapia é manter a saturação de oxigênio sempre $>90\%$. [62] No entanto, não existem dados consistentes disponíveis sobre os efeitos da oxigenoterapia em longo prazo nos casos de hipertensão arterial pulmonar.[4] Assim, essa recomendação se baseia na opinião de especialistas e é extrapolada a partir de dados da doença pulmonar obstrutiva crônica.

adjunto digoxina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **digoxina**: 125-500 microgramas por via oral uma vez ao dia

» Melhora a contratilidade miocárdica deprimida[4] e pode ser administrada nos casos de insuficiência cardíaca direita refratária e/ou arritmias supraventriculares. Não há dados disponíveis sobre os efeitos do tratamento em longo prazo.[4] [62]

» O nível de vale de digoxina deve ficar entre 0.5 e 1 nanograma/mL.

» Os eletrólitos séricos devem ser monitorados, especialmente em pacientes que tomam diuréticos, pois anormalidades eletrolíticas podem facilitar a toxicidade por digoxina. Recomenda-se cautela em pacientes que apresentam insuficiência renal e em idosos.[63]

2a septostomia atrial ou transplante de pulmão

» Pode-se considerar a cirurgia em pacientes cujo quadro progride apesar do tratamento clínico ideal.[62] As opções incluem septostomia atrial por balão (SAB) e/ou transplante de pulmão.[4] [31] A SAB produz um shunt da direita para esquerda que descomprime o átrio direito e o ventrículo direito e aumenta o débito cardíaco sistêmico, mas diminui a saturação de oxigênio no sangue arterial sistêmico. A saturação mais baixa é compensada pelo aumento no débito, que causa um aumento no transporte sistêmico de oxigênio.[4] A SAB pode ser usada como uma ponte para o transplante

Em curso

de pulmão ou quando terapias medicamentosas não estão disponíveis.

» A disponibilidade de terapia medicamentosa efetiva reduziu a necessidade de transplante de pulmão. Entretanto, o transplante continua sendo uma opção importante para pacientes nos quais a terapia medicamentosa falhou e que permanecem na classe funcional III ou IV da OMS. Dados mostram que a sobrevivência após o transplante melhorou em 52% a 75% em 5 anos e 45% a 66% em 10 anos.^[4] O transplante de pulmão duplo é mais comumente realizado. Os transplantes de coração e pulmão devem ser considerados em pacientes com cardiopatia congênita complexa e naqueles com insuficiência cardíaca em estágio terminal.^[4] ^[5] É difícil decidir quando colocar um paciente na lista de transplante de pulmão, principalmente em virtude da imprevisibilidade das listas de espera e da falta de doadores de órgãos.^[4]

resposta negativa ao teste de vasorreatividade aguda ou bloqueadores dos canais de cálcio contraindicados

- risco baixo ou intermediário

1a antagonista do receptor da endotelina ou inibidor da fosfodiesterase-5, riociguate ou selexipague ou terapia combinada inicial

Opções primárias

» **ambrisentana**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **tadalafila**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **bosentana**: 62.5 mg por via oral duas vezes ao dia por 4 semanas, aumentar para 125 mg duas vezes ao dia daí em diante

OU

» **ambrisentana**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **macitentan**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

OU

Em curso

» **sildenafil**: 20 mg por via oral três vezes ao dia

OU

» **tadalafila**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **riociguat**: 0.5 a 1 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 7.5 mg/dia

OU

» **selexipague**: 200 microgramas por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar em 200 microgramas duas vezes ao dia em intervalos semanais até a dose tolerada mais alta, máximo de 1600 microgramas duas vezes ao dia

» Os pacientes de baixo risco sem resposta clínica ao teste de vasorreatividade aguda ou que não podem tomar bloqueadores dos canais de cálcio devem começar a terapia oral com antagonista dos receptores da endotelina, ou um inibidor da fosfodiesterase-5, um estimulador de guanilato ciclase solúvel, um agonista seletivo do receptor da prostaciclina IP ou uma terapia combinada por via oral.[43] Um estudo demonstrou um risco menor de falha clínica com terapia combinada inicial com ambrisentana associada a tadalafila comparada com cada monoterapia isolada.[65]

» Antagonistas dos receptores de endotelina: a bosentana age como antagonista do receptor A da endotelina e do receptor B da endotelina, e tem mostrado melhoras na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (6MWD), na classe funcional, no estado hemodinâmico e no tempo até o agravamento clínico. Os testes da função hepática devem ser verificados mensalmente e o hematócrito, a cada 3 meses. A bosentana é teratogênica e pode diminuir a eficácia da contracepção hormonal. Ela pode causar atrofia testicular e infertilidade masculina.[62] Existem relatos de que a ambrisentana melhora a capacidade de exercício, os sintomas e a hemodinâmica.[66] Ela tem até 3% de incidência de toxicidade hepática,[67] embora nenhum paciente tenha

Em curso

desenvolvido aminotransferases anormais em 2 estudos principais.[66] A macitentan, um novo antagonista duplo dos receptores da endotelina, demonstrou retardar um desfecho composto de morbidade e mortalidade (desencadeado pela piora nos sintomas de hipertensão arterial pulmonar [HAP]) em um ensaio clínico de longa duração controlado por placebo e baseado em eventos.[45] Efeitos adversos comuns incluem anemia, congestão nasal e cefaleia. Ocasionalmente, a anemia pode ser grave.

» Inibidores de fosfodiesterase-5: esses agentes aumentam a resposta vascular pulmonar ao óxido nítrico (NO).[31] A sildenafil melhora a capacidade de exercício, a classe funcional e o estado hemodinâmico sem alterar o tempo até o agravamento clínico.[46] Parece não haver nenhuma relação dose-resposta entre as doses mais altas de sildenafil e a capacidade de exercício.[62] A tadalafila é administrada uma vez ao dia; existem relatos de melhora do teste de 6MWD e associação a menor agravamento clínico e melhor qualidade de vida.[47]

» Estimuladores de guanilato ciclase solúveis: riociguat, o único medicamento disponível nessa classe, melhorou a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (6MWD), a resistência vascular pulmonar, o fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B, a classe funcional da OMS e o tempo até o agravamento clínico em um ensaio clínico randomizado, multicêntrico e duplo-cego de 12 semanas.[48] Efeitos colaterais comuns incluem cefaleia, dispepsia, náuseas e diarreia. Hipotensão e sangramento grave podem ocorrer.

» Agonistas seletivos do receptor da prostaciclina IP: o selexipague, único medicamento disponível nessa classe, reduziu o risco de uma combinação de óbito ou complicações relacionados à HAP em pacientes pré-tratados e pacientes que ainda não foram submetidos a terapia. Taxas menores de progressão da doença e hospitalização representaram a maior parte da redução de risco.[49] A European Medicines Agency terminou uma revisão da segurança do selexipague e concluiu que ele pode continuar sendo usado nos pacientes existentes e novos, de acordo com as informações de prescrição atuais.[50]

» Terapia combinada sequencial também deve ser considerada nos pacientes que não respondem ao tratamento. Tadalafila associada a bosentana, macitentan associada

Em curso

a um inibidor da fosfodiesterase-5, riociguat associado a um antagonista dos receptores da endotelina e selexipag associado a um antagonista dos receptores da endotelina ou a um inibidor da fosfodiesterase-5 apresentaram benefícios nos ensaios clínicos.[45] [48] [49] [58] Observe que um inibidor da fosfodiesterase-5 e um estimulador de guanilato ciclase solúvel não devem ser usados em combinação, pois podem ocasionar hipotensão sistêmica.

mais mudanças de estilo de vida

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Exercícios aeróbios de baixo impacto devem ser realizados, conforme tolerado. Esforço físico pesado e exercícios isométricos devem ser evitados.[62]

» A ingestão de sódio deve ser restrita (até <2400 mg/dia), especialmente em pacientes com insuficiência do ventrículo direito. De um modo geral, a gravidez deve ser evitada.[62]

mais anticoagulante

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **varfarina**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia, ajustar de acordo com a INR

» Os pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) têm trombose microscópica in situ na vasculatura pulmonar e anormalidades pró-trombóticas e, na presença de insuficiência do ventrículo direito, terão aumento do risco de tromboembolismo venoso.[31] A melhora na sobrevida com anticoagulantes foi relatada em 3 estudos retrospectivos de um único centro, um pequeno estudo prospectivo não controlado e não randomizado, e um registro observacional.[63] [64]

» Assim, a varfarina é recomendada para todos os pacientes com HAPI, salvo se houver alguma contraindicação. A dose de manutenção deve ser ajustada de acordo com a meta da razão normalizada internacional (INR) de 1.5 a 2.5.

adjunto diuréticos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Em curso

» **furosemida**: 20-80 mg por via oral uma vez ao dia, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 600 mg/dia

OU

» **bumetanida**: 0.5 a 10 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **metolazona**: 2.5 a 10 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **espironolactona**: 12.5 a 50 mg por via oral uma vez ao dia, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 400 mg/dia

OU

» **torasemida**: 5-20 mg por via oral uma vez ao dia, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 40 mg/dia

» Efetivos no alívio da retenção de líquido da insuficiência cardíaca direita e na melhora da dispneia.[4] [31] [63] O efeito na mortalidade é desconhecido. Os eletrólitos séricos e a função renal devem ser monitorados rigorosamente.[4] [31] A diurese em excesso pode causar hipotensão sistêmica, insuficiência renal e síncope.

» Não existem ensaios clínicos com classes específicas de diuréticos e, assim, a escolha deve ser individualizada.[4]

adjunto**oxigênio suplementar**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **oxigênio**: 1-6 L/minuto por meio de uma cânula nasal conforme necessário para manter a saturação de oxigênio sempre >90%

» O oxigênio suplementar deve ser administrado nos casos de hipoxemia, definida como tensão de oxigênio arterial ≤ 60 mmHg ou saturação de oxigênio $\leq 89\%$ em repouso, durante o sono ou com deambulação. A hipoxemia é um poderoso vasoconstritor pulmonar e pode contribuir

Em curso

para o desenvolvimento e/ou a progressão da hipertensão arterial pulmonar.[31]

» O objetivo da terapia é manter a saturação de oxigênio sempre >90%.[62] No entanto, não existem dados consistentes disponíveis sobre os efeitos da oxigenoterapia em longo prazo nos casos de hipertensão arterial pulmonar.[4] Assim, essa recomendação se baseia na opinião de especialistas e é extrapolada a partir de dados da doença pulmonar obstrutiva crônica.

adjunto digoxina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **digoxina**: 125-500 microgramas por via oral uma vez ao dia

» Melhora a contratilidade miocárdica deprimida[4] e pode ser administrada nos casos de insuficiência cardíaca direita refratária e/ou arritmias supraventriculares. Não há dados disponíveis sobre os efeitos do tratamento em longo prazo.[4] [62]

» O nível de vale de digoxina deve ficar entre 0.5 e 1 nanograma/mL.

» Os eletrólitos séricos devem ser monitorados, especialmente em pacientes que tomam diuréticos, pois anormalidades eletrolíticas podem facilitar a toxicidade por digoxina. Recomenda-se cautela em pacientes que apresentam insuficiência renal e em idosos.[63]

2a prostanoide ± antagonista dos receptores da endotelina ou inibidor da fosfodiesterase-5 ou riociguat**Opções primárias**

» **iloprost** por via inalatória: 2.5 a 5 microgramas seis a nove vezes ao dia

OU

» **treprostinil**: 1.25 nanograma/kg/minuto por via intravenosa/subcutânea inicialmente, pode aumentar em incrementos de 1.25 nanograma/kg/minuto uma vez por semana nas primeiras 4 semanas e em incrementos de 2.5 nanogramas/kg/minuto uma vez por semana daí em diante, dose de manutenção habitual de 25-40 nanogramas/kg/minuto

Em curso

OU

» **epoprostenol**: 2 nanogramas/kg/minuto por via intravenosa inicialmente, pode aumentar a dose em incrementos de 2 nanogramas/kg/minuto a uma velocidade limitada pelos efeitos adversos, dose de manutenção habitual de 20-40 nanogramas/kg/minuto

Opções secundárias

» **iloprost** por via inalatória: 2.5 a 5 microgramas seis a nove vezes ao dia

-ou-

» **treprostinil**: 1.25 nanograma/kg/minuto por via intravenosa/subcutânea inicialmente, pode aumentar em incrementos de 1.25 nanograma/kg/minuto uma vez por semana nas primeiras 4 semanas e em incrementos de 2.5 nanogramas/kg/minuto uma vez por semana daí em diante, dose de manutenção habitual de 25-40 nanogramas/kg/minuto; ou 18 microgramas (3 inalações) por via inalatória quatro vezes ao dia (a cada 4 horas), ajustar a dose para cima ou para baixo de acordo com a resposta, máximo de 54 microgramas (9 inalações) quatro vezes ao dia

-ou-

» **epoprostenol**: 2 nanogramas/kg/minuto por via intravenosa inicialmente, pode aumentar a dose em incrementos de 2 nanogramas/kg/minuto a uma velocidade limitada pelos efeitos adversos, dose de manutenção habitual de 20-40 nanogramas/kg/minuto

--E--

» **bosentana**: 62.5 mg por via oral duas vezes ao dia por 4 semanas, aumentar para 125 mg duas vezes ao dia daí em diante

-ou-

» **ambrisentana**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **macitentan**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **sildenafil**: 20 mg por via oral três vezes ao dia

-ou-

» **tadalafil**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **riociguat**: 0.5 a 1 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 7.5 mg/dia

Em curso

» Pode-se considerar o uso de prostanoídes por via parenteral nos pacientes que não respondem à terapia oral, já que estes melhoram a classe funcional, a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos e o estado hemodinâmico, e evitam o agravamento clínico.[4] [31] A faixa de dose é ampla, com uma variabilidade interindividual considerável. A superdosagem pode causar hipotensão sistêmica e, cronicamente, um estado hiperdinâmico e insuficiência cardíaca de alto débito.[31]

» O epoprostenol é o único medicamento até o momento que melhora comprovadamente a sobrevida de pacientes com HAPI grave.[44] Ele é administrado por infusão contínua, e os pacientes devem aprender técnicas esterilizadas de preparação e como operar a bomba de infusão e cuidar do cateter venoso central.[62] A supressão abrupta (por exemplo, interrupção da infusão) deve ser evitada porque pode causar hipertensão pulmonar por efeito rebote, o que pode ser fatal.

» A treprostínila subcutânea melhora a distância percorrida em 6 minutos. Dor ou eritema no local da infusão ocorre em 85% dos pacientes. Ela pode ser administrada por via intravenosa naqueles que não toleram a administração subcutânea.[62]

» A iloprostá por via inalatória é licenciada para uso em pacientes com HAPI de classe funcional III ou IV.

» Há evidência para a combinação de epoprostenol além de sildenafila;[57] iloprostá por via inalatória associada a bosentana[54](outro estudo não mostrou nenhum benefício[55]); treprostínila por via inalatória e bosentana ou sildenafila por via oral.[56] (A treprostínila por via inalatória é licenciada como terapia complementar a ser usada em pacientes com HAPI da classe funcional III ou IV que já estão em uso de tratamento oral.) Pacientes que recebem terapia de base com um prostanóide inalatório ou oral foram incluídos em estudos de macitentan e riociguat.[45] [48]

» A terapia combinada também deve ser considerada nos pacientes que não respondem ao tratamento.

mais mudanças de estilo de vida

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Em curso

» Exercícios aeróbios de baixo impacto devem ser realizados, conforme tolerado. Esforço físico pesado e exercícios isométricos devem ser evitados.[62]

» A ingestão de sódio deve ser restrita (até <2400 mg/dia), especialmente em pacientes com insuficiência do ventrículo direito. De um modo geral, a gravidez deve ser evitada.[62]

mais

anticoagulante

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **varfarina**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia, ajustar de acordo com a INR

» Os pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) têm trombose microscópica in situ na vasculatura pulmonar e anormalidades pró-trombóticas e, na presença de insuficiência do ventrículo direito, terão aumento do risco de tromboembolismo venoso.[31] A melhora na sobrevida com anticoagulantes foi relatada em 3 estudos retrospectivos de um único centro, um pequeno estudo prospectivo não controlado e não randomizado, e um registro observacional.[63] [64]

» Assim, a varfarina é recomendada para todos os pacientes com HAPI, salvo se houver alguma contraindicação. A dose de manutenção deve ser ajustada de acordo com a meta da razão normalizada internacional (INR) de 1.5 a 2.5.

adjunto

diuréticos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **furosemida**: 20-80 mg por via oral uma vez ao dia, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 600 mg/dia

OU

» **bumetanida**: 0.5 a 10 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **metolazona**: 2.5 a 10 mg por via oral uma vez ao dia

Em curso

OU

» **espironolactona**: 12.5 a 50 mg por via oral uma vez ao dia, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 400 mg/dia

OU

» **torasemida**: 5-20 mg por via oral uma vez ao dia, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 40 mg/dia

» Efetivos no alívio da retenção de líquido da insuficiência cardíaca direita e na melhora da dispneia.[4] [31] [63] O efeito na mortalidade é desconhecido. Os eletrólitos séricos e a função renal devem ser monitorados rigorosamente.[4] [31] A diurese em excesso pode causar hipotensão sistêmica, insuficiência renal e síncope.

» Não existem ensaios clínicos com classes específicas de diuréticos e, assim, a escolha deve ser individualizada.[4]

adjunto

oxigênio suplementar

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **oxigênio**: 1-6 L/minuto por meio de uma cânula nasal conforme necessário para manter a saturação de oxigênio sempre >90%

» O oxigênio suplementar deve ser administrado nos casos de hipoxemia, definida como tensão de oxigênio arterial ≤ 60 mmHg ou saturação de oxigênio $\leq 89\%$ em repouso, durante o sono ou com deambulação. A hipoxemia é um poderoso vasoconstritor pulmonar e pode contribuir para o desenvolvimento e/ou a progressão da hipertensão arterial pulmonar.[31]

» O objetivo da terapia é manter a saturação de oxigênio sempre >90%.[62] No entanto, não existem dados consistentes disponíveis sobre os efeitos da oxigenoterapia em longo prazo nos casos de hipertensão arterial pulmonar.[4] Assim, essa recomendação se baseia na opinião de especialistas e é extrapolada a partir de dados da doença pulmonar obstrutiva crônica.

adjunto

digoxina

Em curso

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **digoxina**: 125-500 microgramas por via oral uma vez ao dia

» Melhora a contratilidade miocárdica deprimida[4] e pode ser administrada nos casos de insuficiência cardíaca direita refratária e/ou arritmias supraventriculares. Não há dados disponíveis sobre os efeitos do tratamento em longo prazo.[4] [62]

» O nível de digoxina deve ficar entre 0.5 e 1 nanograma/mL.

» Os eletrólitos séricos devem ser monitorados, especialmente em pacientes que tomam diuréticos, pois anormalidades eletrolíticas podem facilitar a toxicidade por digoxina. Recomenda-se cautela em pacientes que apresentam insuficiência renal e em idosos.[63]

3a

septostomia atrial ou transplante de pulmão

» Pode-se considerar a cirurgia em pacientes cujo quadro progride apesar do tratamento clínico ideal.[62] As opções incluem septostomia atrial por balão (SAB) e/ou transplante de pulmão.[4] [31] A SAB produz um shunt da direita para esquerda que descomprime o átrio direito e o ventrículo direito e aumenta o débito cardíaco sistêmico, mas diminui a saturação de oxigênio no sangue arterial sistêmico. A saturação mais baixa é compensada pelo aumento no débito, que causa um aumento no transporte sistêmico de oxigênio.[4] A SAB pode ser usada como uma ponte para o transplante de pulmão ou quando terapias medicamentosas não estão disponíveis.

» A disponibilidade de terapia medicamentosa efetiva reduziu a necessidade de transplante de pulmão. Entretanto, o transplante continua sendo uma opção importante para pacientes nos quais a terapia medicamentosa falhou e que permanecem na classe funcional III ou IV da OMS. Dados mostram que a sobrevivência após o transplante melhorou em 52% a 75% em 5 anos e 45% a 66% em 10 anos.[4] O transplante de pulmão duplo é mais comumente realizado. Os transplantes de coração e pulmão devem ser considerados em pacientes com cardiopatia congênita complexa e naqueles com insuficiência cardíaca em estágio terminal.[4] [5] É difícil decidir quando colocar um paciente na

Em curso

■ alto risco

1a

lista de transplante de pulmão, principalmente em virtude da imprevisibilidade das listas de espera e da falta de doadores de órgãos.[4]

prostanoide**Opções primárias**

» **epoprostenol**: 2 nanogramas/kg/minuto por via intravenosa inicialmente, pode aumentar a dose em incrementos de 2 nanogramas/kg/minuto a uma velocidade limitada pelos efeitos adversos, dose de manutenção habitual de 20-40 nanogramas/kg/minuto

OU

» **treprostinila**: 1.25 nanograma/kg/minuto por via intravenosa/subcutânea inicialmente, pode aumentar em incrementos de 1.25 nanograma/kg/minuto uma vez por semana nas primeiras 4 semanas e em incrementos de 2.5 nanogramas/kg/minuto uma vez por semana daí em diante, dose de manutenção habitual de 25-40 nanogramas/kg/minuto

Opções secundárias

» **iloprostá por via inalatória**: 2.5 a 5 microgramas seis a nove vezes ao dia

» Pacientes de alto risco devem ser tratados com prostanoídes. A infusão intravenosa contínua de epoprostenol ou treprostinila é a terapia de primeira linha recomendada.[62] O epoprostenol é o único medicamento até o momento que melhora comprovadamente a sobrevida de pacientes com HAPI grave.[44]

» Os pacientes devem aprender técnicas esterilizadas de preparação e como operar a bomba de infusão e cuidar do cateter venoso central.[62] A supressão abrupta (por exemplo, interrupção da infusão) deve ser evitada porque pode causar hipertensão pulmonar por efeito rebote, o que pode ser fatal.

» A iloprostá por via inalatória também pode ser usada e é licenciada para uso em pacientes com HAPI de classe funcional III ou IV.

mais

mudanças de estilo de vida

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Exercícios aeróbios de baixo impacto devem ser realizados, conforme tolerado. Esforço físico pesado e exercícios isométricos devem ser evitados.[62]

Em curso

mais

» A ingestão de sódio deve ser restrita (até <2400 mg/dia), especialmente em pacientes com insuficiência do ventrículo direito. De um modo geral, a gravidez deve ser evitada.[62]

anticoagulante

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **varfarina**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia, ajustar de acordo com a INR

» Os pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) têm trombose microscópica in situ na vasculatura pulmonar e anormalidades pró-trombóticas e, na presença de insuficiência do ventrículo direito, terão aumento do risco de tromboembolismo venoso.[31] A melhora na sobrevida com anticoagulantes foi relatada em 3 estudos retrospectivos de um único centro, um pequeno estudo prospectivo não controlado e não randomizado, e um registro observacional.[63] [64]

» Assim, a varfarina é recomendada para todos os pacientes com HAPI, salvo se houver alguma contraindicação. A dose de manutenção deve ser ajustada de acordo com a meta da razão normalizada internacional (INR) de 1.5 a 2.5.

adjunto

diuréticos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **furosemida**: 20-80 mg por via oral uma vez ao dia, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 600 mg/dia

OU

» **bumetanida**: 0.5 a 10 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **metolazona**: 2.5 a 10 mg por via oral uma vez ao dia

OU

Em curso

» **espironolactona**: 12.5 a 50 mg por via oral uma vez ao dia, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 400 mg/dia

OU

» **torasemida**: 5-20 mg por via oral uma vez ao dia, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 40 mg/dia

» Efetivos no alívio da retenção de líquido da insuficiência cardíaca direita e na melhora da dispneia.[4] [31] [63] O efeito na mortalidade é desconhecido. Os eletrólitos séricos e a função renal devem ser monitorados rigorosamente.[4] [31] A diurese em excesso pode causar hipotensão sistêmica, insuficiência renal e síncope.

» Não existem ensaios clínicos com classes específicas de diuréticos e, assim, a escolha deve ser individualizada.[4]

adjunto

oxigênio suplementar

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **oxigênio**: 1-6 L/minuto por meio de uma cânula nasal conforme necessário para manter a saturação de oxigênio sempre >90%

» O oxigênio suplementar deve ser administrado nos casos de hipoxemia, definida como tensão de oxigênio arterial ≤ 60 mmHg ou saturação de oxigênio $\leq 89\%$ em repouso, durante o sono ou com deambulação. A hipoxemia é um poderoso vasoconstritor pulmonar e pode contribuir para o desenvolvimento e/ou a progressão da hipertensão arterial pulmonar.[31]

» O objetivo da terapia é manter a saturação de oxigênio sempre >90%.[62] No entanto, não existem dados consistentes disponíveis sobre os efeitos da oxigenoterapia em longo prazo nos casos de hipertensão arterial pulmonar.[4] Assim, essa recomendação se baseia na opinião de especialistas e é extrapolada a partir de dados da doença pulmonar obstrutiva crônica.

adjunto

digoxina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Em curso

» **digoxina**: 125-500 microgramas por via oral uma vez ao dia

» Melhora a contratilidade miocárdica deprimida[4] e pode ser administrada nos casos de insuficiência cardíaca direita refratária e/ou arritmias supraventriculares. Não há dados disponíveis sobre os efeitos do tratamento em longo prazo.[4] [62]

» O nível de vale de digoxina deve ficar entre 0.5 e 1 nanograma/mL.

» Os eletrólitos séricos devem ser monitorados, especialmente em pacientes que tomam diuréticos, pois anormalidades eletrolíticas podem facilitar a toxicidade por digoxina. Recomenda-se cautela em pacientes que apresentam insuficiência renal e em idosos.[63]

2a

antagonista dos receptores da endotelina ou inibidor da fosfodiesterase-5 ou riociguat ± prostanóide

Opções primárias

» **bosentana**: 62.5 mg por via oral duas vezes ao dia por 4 semanas, aumentar para 125 mg duas vezes ao dia daí em diante

OU

» **ambrisentana**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **macitentan**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **sildenafil**: 20 mg por via oral três vezes ao dia

OU

» **tadalafila**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **riociguat**: 0.5 a 1 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 7.5 mg/dia

Em curso

Opções secundárias

» **bosentana**: 62.5 mg por via oral duas vezes ao dia por 4 semanas, aumentar para 125 mg duas vezes ao dia daí em diante

-ou-

» **ambrisentana**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **macitentana**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **sildenafil**: 20 mg por via oral três vezes ao dia

-ou-

» **tadalafila**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **riociguate**: 0.5 a 1 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 7.5 mg/dia

--E--

» **iloprostá por via inalatória**: 2.5 a 5 microgramas seis a nove vezes ao dia

-ou-

» **treprostinila**: 1.25 nanograma/kg/minuto por via intravenosa/subcutânea inicialmente, pode aumentar em incrementos de 1.25 nanograma/kg/minuto uma vez por semana nas primeiras 4 semanas e em incrementos de 2.5 nanogramas/kg/minuto uma vez por semana daí em diante, dose de manutenção habitual de 25-40 nanogramas/kg/minuto; ou 18 microgramas (3 inalações) por via inalatória quatro vezes ao dia (a cada 4 horas), ajustar a dose para cima ou para baixo de acordo com a resposta, máximo de 54 microgramas (9 inalações) quatro vezes ao dia

-ou-

» **epoprostenol**: 2 nanogramas/kg/minuto por via intravenosa inicialmente, pode aumentar a dose em incrementos de 2 nanogramas/kg/minuto a uma velocidade limitada pelos efeitos adversos, dose de manutenção habitual de 20-40 nanogramas/kg/minuto

» Os pacientes que não puderem fazer tratamento intravenoso contínuo também poderão ser considerados para antagonistas dos receptores da endotelina (AREs) orais ou inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE-5).^[62]

» Antagonistas dos receptores de endotelina: bosentana age como antagonista do receptor

Em curso

A da endotelina e do receptor B da endotelina, e foi demonstrado que ela melhora a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, a classe funcional, o estado hemodinâmico e o tempo até o agravamento clínico. Os testes da função hepática devem ser verificados mensalmente e o hematócrito, a cada 3 meses. A bosentana é teratogênica e pode diminuir a eficácia da contracepção hormonal. Ela pode causar atrofia testicular e infertilidade masculina.[62] Existem relatos de que a ambrisentana melhora a capacidade de exercício, os sintomas e a hemodinâmica.

» Inibidores de fosfodiesterase-5: esses agentes aumentam a resposta vascular pulmonar ao óxido nítrico (NO).[31] A sildenafil melhora a capacidade de exercício, a classe funcional e o estado hemodinâmico sem alterar o tempo até o agravamento clínico.[46] Parece não haver nenhuma relação dose-resposta entre as doses mais altas de sildenafil e a capacidade de exercício.[62] A tadalafila é uma opção alternativa à sildenafil.

» O riociguate demonstrou melhora na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (6MWD), na resistência vascular pulmonar, no fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B, na classe funcional da OMS e no tempo até o agravamento clínico em um ensaio clínico randomizado, multicêntrico e duplo-cego de 12 semanas.[48] Efeitos colaterais comuns incluem cefaleia, dispepsia, náuseas e diarreia. Hipotensão e sangramento grave podem ocorrer.

» Iloprost e treprostinil também podem ser usadas nesses pacientes. Há evidência para a combinação de epoprostenol além de sildenafil:[57] iloprost por via inalatória associada a bosentana[54] (outro estudo não mostrou nenhum benefício[55]); treprostinil por via inalatória e bosentana ou sildenafil por via oral.[56] (A treprostinil por via inalatória é licenciada como terapia complementar a ser usada em pacientes com HAPI da classe funcional III ou IV que já estão em uso de tratamento oral.)

» A terapia combinada também deve ser considerada nos pacientes que não respondem ao tratamento.

mais mudanças de estilo de vida

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Em curso

» Exercícios aeróbios de baixo impacto devem ser realizados, conforme tolerado. Esforço físico pesado e exercícios isométricos devem ser evitados.[62]

» A ingestão de sódio deve ser restrita (até <2400 mg/dia), especialmente em pacientes com insuficiência do ventrículo direito. De um modo geral, a gravidez deve ser evitada.[62]

mais**anticoagulante**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **varfarina**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia, ajustar de acordo com a INR

» Os pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) têm trombose microscópica in situ na vasculatura pulmonar e anormalidades pró-trombóticas e, na presença de insuficiência do ventrículo direito, terão aumento do risco de tromboembolismo venoso.[31] A melhora na sobrevida com anticoagulantes foi relatada em 3 estudos retrospectivos de um único centro, um pequeno estudo prospectivo não controlado e não randomizado, e um registro observacional.[63] [64]

» Assim, a varfarina é recomendada para todos os pacientes com HAPI, salvo se houver alguma contraindicação. A dose de manutenção deve ser ajustada de acordo com a meta da razão normalizada internacional (INR) de 1.5 a 2.5.

adjunto**diuréticos**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **furosemida**: 20-80 mg por via oral uma vez ao dia, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 600 mg/dia

OU

» **bumetanida**: 0.5 a 10 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **metolazona**: 2.5 a 10 mg por via oral uma vez ao dia

Em curso

OU

» **espironolactona**: 12.5 a 50 mg por via oral uma vez ao dia, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 400 mg/dia

OU

» **torasemida**: 5-20 mg por via oral uma vez ao dia, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 40 mg/dia

» Efetivos no alívio da retenção de líquido da insuficiência cardíaca direita e na melhora da dispneia.[4] [31] [63] O efeito na mortalidade é desconhecido. Os eletrólitos séricos e a função renal devem ser monitorados rigorosamente.[4] [31] A diurese em excesso pode causar hipotensão sistêmica, insuficiência renal e síncope.

» Não existem ensaios clínicos com classes específicas de diuréticos e, assim, a escolha deve ser individualizada.[4]

adjunto

oxigênio suplementar

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **oxigênio**: 1-6 L/minuto por meio de uma cânula nasal conforme necessário para manter a saturação de oxigênio sempre >90%

» O oxigênio suplementar deve ser administrado nos casos de hipoxemia, definida como tensão de oxigênio arterial ≤ 60 mmHg ou saturação de oxigênio $\leq 89\%$ em repouso, durante o sono ou com deambulação. A hipoxemia é um poderoso vasoconstritor pulmonar e pode contribuir para o desenvolvimento e/ou a progressão da hipertensão arterial pulmonar.[31]

» O objetivo da terapia é manter a saturação de oxigênio sempre >90%.[62] No entanto, não existem dados consistentes disponíveis sobre os efeitos da oxigenoterapia em longo prazo nos casos de hipertensão arterial pulmonar.[4] Assim, essa recomendação se baseia na opinião de especialistas e é extrapolada a partir de dados da doença pulmonar obstrutiva crônica.

adjunto

digoxina

Em curso

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **digoxina**: 125-500 microgramas por via oral uma vez ao dia

» Melhora a contratilidade miocárdica deprimida[4] e pode ser administrada nos casos de insuficiência cardíaca direita refratária e/ou arritmias supraventriculares. Não há dados disponíveis sobre os efeitos do tratamento em longo prazo.[4] [62]

» O nível de digoxina deve ficar entre 0.5 e 1 nanograma/mL.

» Os eletrólitos séricos devem ser monitorados, especialmente em pacientes que tomam diuréticos, pois anormalidades eletrolíticas podem facilitar a toxicidade por digoxina. Recomenda-se cautela em pacientes que apresentam insuficiência renal e em idosos.[63]

3a

septostomia atrial ou transplante de pulmão

» Pode-se considerar a cirurgia em pacientes cujo quadro progride apesar do tratamento clínico ideal.[62] As opções incluem septostomia atrial por balão (SAB) e/ou transplante de pulmão.[4] [31] A SAB produz um shunt da direita para esquerda que descomprime o átrio direito e o ventrículo direito e aumenta o débito cardíaco sistêmico, mas diminui a saturação de oxigênio no sangue arterial sistêmico. A saturação mais baixa é compensada pelo aumento no débito, que causa um aumento no transporte sistêmico de oxigênio.[4] A SAB pode ser usada como uma ponte para o transplante de pulmão ou quando terapias medicamentosas não estão disponíveis.

» A disponibilidade de terapia medicamentosa efetiva reduziu a necessidade de transplante de pulmão. Entretanto, o transplante continua sendo uma opção importante para pacientes nos quais a terapia medicamentosa falhou e que permanecem na classe funcional III ou IV da OMS. Dados mostram que a sobrevivência após o transplante melhorou em 52% a 75% em 5 anos e 45% a 66% em 10 anos.[4] O transplante de pulmão duplo é mais comumente realizado. Os transplantes de coração e pulmão devem ser considerados em pacientes com cardiopatia congênita complexa e naqueles com insuficiência cardíaca em estágio terminal.[4] [5] É difícil decidir quando colocar um paciente na

Em curso

lista de transplante de pulmão, principalmente em virtude da imprevisibilidade das listas de espera e da falta de doadores de órgãos.^[4]

Novidades

Tacrolimo

O tacrolimo é um inibidor de calcineurina e um medicamento imunossupressor no uso clínico para a prevenção de rejeição de órgão em receptores de transplante. Em modelos animais, o tacrolimo em baixas doses ativa o BMPR2, resgata a disfunção endotelial e reverte a hipertensão pulmonar.[68] O tacrolimo em baixas doses foi administrado em 3 pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) de estágio terminal usado de forma compassiva e promoveu melhoras significativas na capacidade funcional, nos marcadores sorológicos e marcadores BMPR2 de atividade e uma diminuição das internações.[69] Um ensaio clínico de fase IIa está em andamento.

Ubenimex

O ubenimex, também conhecido como bestatina, é um inibidor de leucotrieno-A4-hidrolase, uma enzima que sintetiza o mediador inflamatório derivado de macrófagos leucotrieno B4 (LTB4). Demonstrou-se que esse medicamento previne e reverte a hipertensão pulmonar experimental.[70] Um ensaio clínico controlado por placebo de fase II está em andamento.

Recomendações

Monitoramento

Os pacientes que estão sendo tratados para hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) devem ser monitorados rigorosamente, com reavaliações a cada 1 a 6 meses (dependendo da estabilidade clínica) para avaliar os objetivos do tratamento. A capacidade funcional é avaliada por meio da classificação funcional modificada da Organização Mundial da Saúde (OMS)/New York Heart Association e de um teste de caminhada de 6 minutos durante cada consulta. Os níveis de peptídeo natriurético do tipo B (PNB) devem ser medidos após 3 meses de terapia, e depois conforme indicado clinicamente. Nenhuma evidência apoia o uso de ecocardiografia por Doppler para monitorar esses pacientes, e seu uso deve ser individualizado. A prática varia muito quanto à repetição de medições hemodinâmicas invasivas. Uma vez que parâmetros como índice cardíaco e saturação venosa mista de oxigênio são altamente associados ao prognóstico após o início da terapia,^[80] um cateterismo cardíaco direito de acompanhamento deve ser fortemente considerado para a maioria dos pacientes, dependendo das circunstâncias clínicas. Se os objetivos do tratamento não forem atingidos, a terapia medicamentosa combinada ou avaliação para transplante de pulmão deverá ser considerada.

Para os pacientes que estão tomando terapia de anticoagulação, o monitoramento mensal da razão normalizada internacional (INR) é indicado com uma meta de 1.5 a 2.5. É recomendada a inscrição em uma clínica de anticoagulação. Para pacientes com insuficiência cardíaca direita tratados com diuréticos e/ou digoxina, o monitoramento da função renal, dos eletrólitos e dos níveis de digoxina é recomendado.

Instruções ao paciente

Exercícios aeróbios de baixo impacto (por exemplo, caminhada) devem ser incentivados. Os pacientes devem evitar atividade física pesada, exercícios isotônicos e grandes altitudes. Alguns pacientes talvez precisem de oxigênio em aeronaves comerciais.

Os pacientes devem seguir uma dieta com restrição de sódio (<2400 mg por dia). Os eletrólitos devem ser monitorados em pacientes que recebem diuréticos, especialmente no início da terapia e depois de mudanças na dosagem.

Para pacientes que tomam anticoagulantes orais, a inscrição em uma clínica de anticoagulação é uma maneira prática de monitorar a INR.

As imunizações recomendadas contra gripe (influenza) e pneumonia pneumocócica devem ser administradas.

Os pacientes devem evitar medicamentos que causam vasoconstrição dos seios nasais, preparações para resfriados e anorexígenos.

A gestação deve ser evitada ou interrompida precocemente (a taxa de mortalidade materna varia de 30% a 50%). O método preferido de controle de natalidade não é claro.

A razão de risco/benefício da cirurgia eletiva precisa ser considerada com cuidado.^[4]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
insuficiência do ventrículo direito	longo prazo	alta
O estreitamento vascular pulmonar causa um aumento progressivo da resistência vascular pulmonar, que gera uma sobrecarga no ventrículo direito e, finalmente, insuficiência do ventrículo direito e morte.[4] O tratamento inclui diuréticos, digoxina, suplementação de oxigênio e epoprostenol intravenoso.[4] [31]		
taquiarritmias supraventriculares	longo prazo	média
Observadas em 11% dos pacientes com hipertensão pulmonar grave associada à insuficiência do ventrículo direito.[81] Elas estão relacionadas provavelmente a alterações estruturais e aumento do ventrículo direito e do átrio direito secundárias à sobrecarga crônica por pressão. As opções de tratamento incluem digoxina, cardioversão elétrica, estimulação rápida ("overdrive pacing") e ablação por radiofrequência.		
cefaleia relacionada ao tratamento	variável	alta
Prostanoides, antagonistas dos receptores da endotelina e inibidores da fosfodiesterase-5 causam cefaleia como um efeito adverso.		
infecções relacionadas ao cateter venoso central	variável	alta
Os pacientes que recebem prostanoides por meio de um cateter venoso central são propensos a ter infecções da corrente sanguínea, que devem ser reconhecidas e tratadas imediatamente. Existem diretrizes detalhadas publicadas para a prevenção de complicações relacionadas ao cateter nesses pacientes.[82]		

Prognóstico

A sobrevida mediana estimada de pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI), sem terapias específicas, é de 2.8 anos, com taxas de sobrevida a 1, 3 e 5 anos de 68%, 48% e 34%, respectivamente.[71]

Impacto da terapia na sobrevida

A terapia com epoprostenol aumenta a sobrevida de pacientes com HAPI.[44] Em uma série grande, as taxas de sobrevida a 1, 2, 3, 4 e 5 anos foram 88%, 76%, 63%, 56% e 47%, respectivamente, em comparação com as taxas de sobrevida preditas a 1, 2 e 3 anos (com base na equação do registro do National Institutes of Health [NIH] dos EUA) de 59%, 46% e 35%, respectivamente.[72] Dados menos robustos sugerem que a varfarina e os bloqueadores dos canais de cálcio orais em pacientes com vasorreação aguda também prolongam a sobrevida.[73] A metanálise de todos os ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo mostrou que as terapias direcionadas para hipertensão arterial pulmonar (HAP) reduzem a mortalidade por todas as causas.[74] [75] Além disso, dados de registros observacionais confirmaram uma melhora na sobrevida de pacientes com HAPI, com taxas de sobrevida a 1, 3 e 5 anos de 91%, 74% e 65%, respectivamente.[76]

Fatores de prognóstico iniciais

Correlacionados ao pior prognóstico: síncope; sexo masculino; idade avançada; insuficiência renal; classe funcional IV da New York Heart Association (NYHA); trajeto curto percorrido na caminhada de 6 minutos (6MWD) (valores de corte variáveis em estudos diferentes, aproximadamente <300 a 440 metros); ecocardiografia mostrando derrame pericárdico e/ou excursão sistólica do plano anelar tricúspide <1.5 cm; níveis elevados de peptídeo natriurético do tipo B (PNB) (>180 nanogramas/L ou >180 picogramas/mL) e hemodinâmica invasiva mostrando pressão atrial direita >15 mmHg e/ou índice cardíaco ≤ 2 L/minuto/m².^{[4] [77] [78]}

Fatores de prognóstico depois da terapia

Correlacionados ao pior prognóstico: classes NYHA III e IV; teste de 6MWD <380 metros; níveis elevados de PNB; índice cardíaco baixo e pressão atrial direita alta. Ainda não se sabe se valores absolutos ou alterações nesses parâmetros em comparação com a linha basal são preditores do desfecho. Novas evidências sugerem que a alteração no teste de 6MWD não é preditiva de eventos clínicos.^[79] Um estudo demonstrou que alterações na classe funcional da NYHA, no índice cardíaco, na saturação venosa mista de oxigênio e no fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B foram preditivas de sobrevida livre de transplante. Especificamente, o resultado obtido com terapia das classes NYHA I ou II, índice cardíaco ≥ 2.5 L/minuto/m² ou saturação venosa mista de oxigênio $\geq 65\%$ estava associado à melhora da sobrevida.^[80]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

Publicado por: European Society of Cardiology; European Respiratory Society

Última publicação em: 2015

Internacional

Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension

Publicado por: World Symposium of Pulmonary Hypertension

Última publicação em: 2013

Diretrizes de tratamento

Europa

Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

Publicado por: European Society of Cardiology; European Respiratory Society

Última publicação em: 2015

Internacional

Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension

Publicado por: World Symposium of Pulmonary Hypertension

Última publicação em: 2013

América do Norte

Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação em: 2014

Artigos principais

- Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009;54(suppl):S55-S66. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37:67-119. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann Intern Med. 1987;107:216-223. [Resumo](#)

Referências

1. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2004;351:1425-1436. [Resumo](#)
2. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009;54(suppl):S55-S66. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(suppl):D34-D41. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37:67-119. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2006;114:1417-1431. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. 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;173:1023-1030. [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann Intern Med. 1987;107:216-223. [Resumo](#)
8. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. Chest. 2010;137:376-387. [Resumo](#)

9. Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. *Nat Genet.* 2000;26:81-84. [Resumo](#)
10. Austin ED, Loyd JE. Genetics and mediators in pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med.* 2007;1:43-57. [Resumo](#)
11. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369:351-361. [Resumo](#)
12. Speich R, Jenni R, Opravil M, et al. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest.* 1991;100:1268-1271. [Resumo](#)
13. Abenham L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study group. *N Engl J Med.* 1996;335:609-616. [Resumo](#)
14. Dorfmüller P, Perros F, Balabanian K, et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2003;22:358-363. [Resumo](#)
15. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2004;351:1655-1665. [Resumo](#)
16. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992;327:70-75. [Resumo](#)
17. Tudor RM, Cool CD, Geraci MW, 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. [Resumo](#)
18. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, et al. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med.* 1991;114:464-469. [Resumo](#)
19. Rubens C, Ewert R, Halank M, et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest.* 2001;120:1562-1569. [Resumo](#)
20. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1993;328:1732-1739. [Resumo](#)
21. Dweik RA, Erzurum SC. Effects of nitric oxide and cyclic GMP on smooth muscle proliferation. In: Moss J, ed. *LAM and other diseases characterized by smooth muscle proliferation. Lung biology in health and disease series.* New York, NY: Marcel Dekker; 1999:131:333-349.
22. Kaneko FT, Arroliga AC, Dweik RA, et al. Biochemical reaction products of nitric oxide as quantitative markers of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:917-923. [Resumo](#)
23. Ozkan M, Dweik RA, Laskowski D, et al. High levels of nitric oxide in individuals with pulmonary hypertension receiving epoprostenol therapy. *Lung.* 2001;179:233-243. [Resumo](#)

24. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1995;333:214-221. [Resumo](#)
25. Xu W, Kaneko FT, Zheng S, et al. Increased arginase II and decreased NO synthesis in endothelial cells of patients with pulmonary arterial hypertension. *FASEB J*. 2004;18:1746-1768. [Resumo](#)
26. Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest*. 2005;115:2811-2821. [Resumo](#)
27. Yuan JX, Aldinger AM, Juhaszova M, et al. Dysfunctional voltage-gated K⁺ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1998;98:1400-1406. [Resumo](#)
28. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 Suppl S):13S-24S. [Resumo](#)
29. Humbert M, Nunes H, Sitbon O, et al. Risk factors for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med*. 2001;22:459-475. [Resumo](#)
30. Taichman DB, Mandel J. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med*. 2007;28:1-22. [Resumo](#)
31. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;131:1917-1928. [Resumo](#)
32. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111:3105-3111. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Chin KM, Channick RN, Rubin LJ. Is meth-amphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? *Chest*. 2006;130:1657-1663. [Resumo](#)
34. Trow TK, McArdle JR. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med*. 2007;28:59-73. [Resumo](#)
35. Rich JD, Rich S. Clinical diagnosis of pulmonary hypertension. *Circulation*. 2014 Nov 11;130(20):1820-30. [Resumo](#)
36. Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, et al. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest*. 2002;122:524-527. [Resumo](#)
37. McGoon M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126(suppl 1):14S-34S. [Resumo](#)
38. Minai OA, Pandya CM, Golish JA, et al. Predictors of nocturnal oxygen desaturation in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2007;131:109-117. [Resumo](#)

39. Auger WR, Kim NH, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Clin Chest Med. 2007;28:255-269. [Resumo](#)
40. Landzberg MJ. Congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension. Clin Chest Med. 2007;28:243-253. [Resumo](#)
41. Golbin JM, Krowka MJ. Portopulmonary hypertension. Clin Chest Med. 2007;28:203-218. [Resumo](#)
42. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(suppl 25):D73-D81. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Galiè N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(suppl 25):D60-D72. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al; the Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1996;334:296-301. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al; SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013;369:809-818. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2005;353:2148-2157. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al; Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2009;119:2894-2903. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al; PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013;369:330-340. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al; GRIPHON Investigators. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2015;373:2522-2533. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. European Medicines Agency. EMA concludes safety review of Uptravi. 7 April 2017. <http://www.ema.europa.eu> (last accessed 19 May 2017). [Texto completo](#)
51. Liu HL, Chen XY, Li JR, et al. Efficacy and safety of pulmonary arterial hypertension-specific therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. Chest. 2016;150:353-366. [Resumo](#)
52. O'Callaghan D, Gaine SP. Combination therapy and new types of agents for pulmonary arterial hypertension. Clin Chest Med. 2007;28:169-185. [Resumo](#)
53. Hoeper MM, Markevych I, Spiekeroetter E, et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2005;26:858-863. [Resumo](#)

54. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1257-1263. [Texto completo](#) [Resumo](#)
55. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2006;28:691-694. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1915-1922. [Resumo](#)
57. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, et al; PACES Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149:521-530. [Resumo](#)
58. Barst RJ, Oudiz RJ, Beardsworth A, et al. Tadalafil monotherapy and as add-on to background bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:632-643. [Resumo](#)
59. Bai Y, Sun L, Hu S, et al. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Cardiology*. 2011;120:157-165. [Resumo](#)
60. Fox BD, Shimony A, Langleben D. Meta-analysis of monotherapy versus combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2011;108:1177-1182. [Resumo](#)
61. Coeytaux RR, Schmit KM, Kraft BD, et al. Comparative effectiveness and safety of drug therapy for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2014;145:1055-1063. [Resumo](#)
62. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1573-1619. [Resumo](#)
63. Alam S, Palevsky HI. Standard therapies for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med*. 2007;28:91-115. [Resumo](#)
64. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation*. 2014;129:57-65. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. Galiè N, Barbera JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373:834-844. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) Study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117:3010-3019. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Galiè N, Badesch D, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:529-535. [Resumo](#)

68. Spiekerkoetter E, Tian X, Cai J, et al. FK506 activates BMPR2, rescues endothelial dysfunction, and reverses pulmonary hypertension. *J Clin Invest*. 2013;123:3600-3613. [Texto completo](#) [Resumo](#)
69. Spiekerkoetter E, Sung YK, Sudheendra D, et al. Low-dose FK506 (tacrolimus) in end-stage pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:254-257. [Resumo](#)
70. Tian W, Jiang X, Tamosiuniene R, et al. Blocking macrophage leukotriene b4 prevents endothelial injury and reverses pulmonary hypertension. *Sci Transl Med*. 2013;5:200ra117. [Texto completo](#) [Resumo](#)
71. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115:343-349. [Resumo](#)
72. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126(suppl):78S-92S. [Resumo](#)
73. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2005;25:244-249. [Texto completo](#) [Resumo](#)
74. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1192-1201. [Resumo](#)
75. Galiè N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30:394-403. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*. 2012;142:448-456. [Resumo](#)
77. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010;122:164-172. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010;122:156-163. [Texto completo](#) [Resumo](#)
79. Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ, et al. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2013;143:315-323. [Resumo](#)
80. Nickel N, Golpon H, Greer M, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012;39:589-596. [Texto completo](#) [Resumo](#)
81. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J*. 2007;153:127-132. [Resumo](#)
82. Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, et al; Scientific Leadership Council of the Pulmonary Hypertension Association. Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections

with prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. Int J Clin Pract Suppl. 2008;5-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Imagens

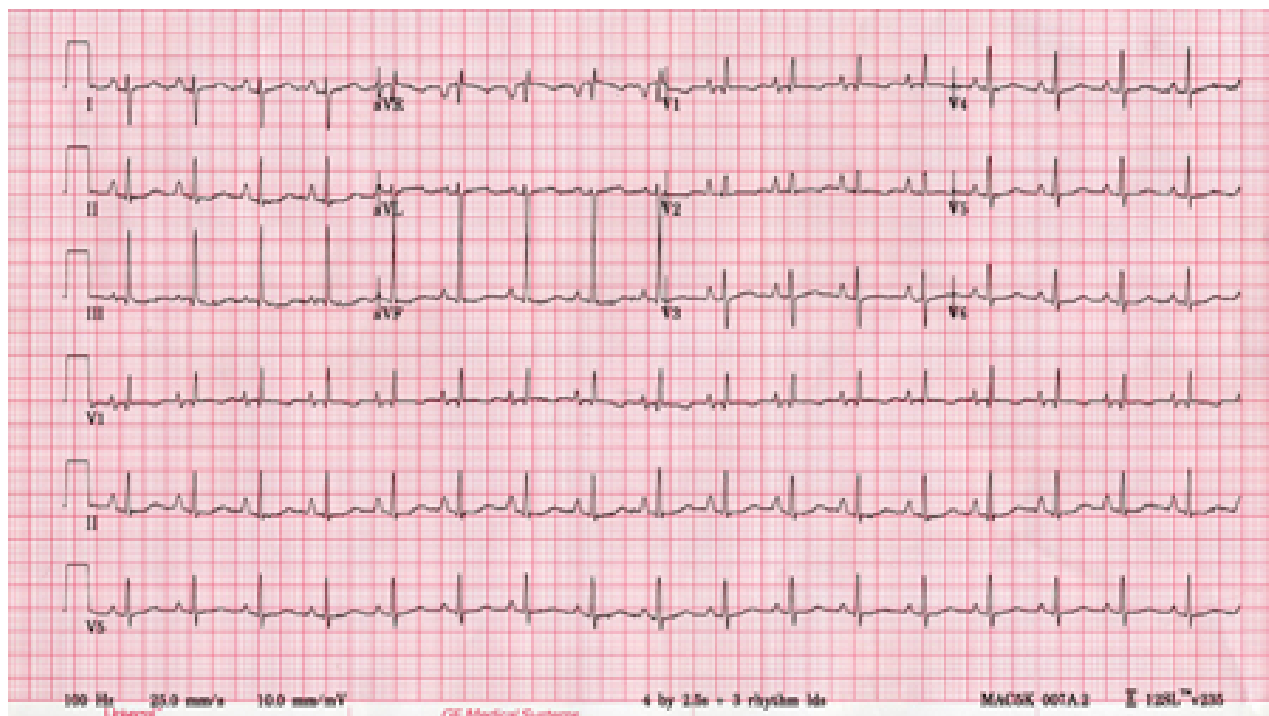


Figura 1: Eletrocardiograma (ECG) mostrando uma onda R alta e onda S pequena (proporção R/S >1) na derivação V1, complexo qR em V1, desvio para a direita do eixo e aumento atrial direito (onda P ≥2.5 mm na derivação II)

Do acervo pessoal do autor, Gustavo A. Heresi, MD



Figura 2: Ecocardiografia transtorácica. Vista apical de 4 câmaras mostrando uma dilatação significativa do átrio direito e do ventrículo direito

Do acervo pessoal do autor, Gustavo A. Heresi, MD

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web atualizada pela última vez em: May 31, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Gustavo A. Heresi, MD

Medical Director, Pulmonary Thromboendarterectomy Program
Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Respiratory Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH
DIVULGAÇÕES: GAH has received speaking and advisory board fees from Bayer Healthcare, the manufacturer of riociguat.

Raed A. Dweik, MD

Director
Pulmonary Vascular Program, Department of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Cleveland Clinic, Cleveland, OH
DIVULGAÇÕES: RAD declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Michael J. Krowka, MD

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN
DIVULGAÇÕES: MJK declares that he has no competing interests.

Charlie Elliot, MB ChB, MRCP

Consultant Physician in Respiratory and General Internal Medicine
Sheffield Pulmonary Vascular Disease Unit, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK
DIVULGAÇÕES: CE has received reimbursement for attending several conferences as well as lecture fees from Actelion Pharmaceuticals, GSK, and Bayer.