



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**[SUSANA RAQUEL SOARES PINTO]**

***[HIPERTENSÃO PULMONAR: ETIOLOGIA,  
CLÍNICA E DIAGNÓSTICO]***

**[ARTIGO DE REVISÃO]**

**ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**[PROF. DR<sup>a</sup> JENI CANHA]**

**[DR<sup>a</sup> GRAÇA SOUSA]**

**[MARÇO/2011]**

<b>I. Índice</b>	
<b>I. Índice</b> .....	2
<b>II. Resumo</b> .....	4
<b>III. Glossário de abreviaturas</b> .....	7
<b>IV. Introdução</b> .....	8
<b>V. Definição e terminologia</b> .....	8
<b>VI. Classificação</b> .....	12
• <b>Clínico-Etiológica</b> .....	12
• <b>Classificação funcional modificada da HP (OMS)</b> .....	14
<b>VII. Etiologia</b> .....	16
<b>a) Grupo 1</b> .....	16
• Drogas e toxinas .....	18
• Doenças do tecido conjuntivo .....	21
• VIH.....	22
• Hipertensão portal .....	22
• Doença cardíaca congénita .....	23
• Anemias hemolíticas .....	24
• Shistosomíase .....	25
<b>b) Grupo 1'</b> .....	25
<b>c) Grupo 2</b> .....	26
<b>d) Grupo 3</b> .....	27
<b>e) Grupo 4</b> .....	29
<b>f) Grupo 5</b> .....	29
a. Subgrupo 1 .....	30
b. Subgrupo 2 .....	30
c. Subgrupo 3 .....	31
d. Subgrupo 4 .....	32
• <b>Etiologia na Criança</b> .....	33
<b>VIII. CLINICA</b> .....	37
<b>IX. DIAGNÓSTICO</b> .....	41
Abordagem diagnóstica Recomendada.....	41
• Ecocardiograma sugestivo de hipertensão pulmonar .....	43

---

• Ecocardiograma não é sugestivo de hipertensão pulmonar.....	43
Abordagem diagnóstica Recomendada na Criança.....	43
Radiografia do Tórax e Electrocardiograma.....	44
Ecocardiograma .....	45
Cateterismo cardíaco.....	48
Estudo funcional: Teste de esforço.....	50
Investigação etiológica .....	51
Biomarcadores.....	54
<b>X. Conclusão</b> .....	55
<b>XI. Bibliografia</b> .....	57

## II. Resumo

A hipertensão pulmonar, uma doença rara que limita drasticamente a capacidade física e reduz seriamente a esperança de vida, manifesta-se apenas quando a doença vascular pulmonar afecta pelo menos 50% dos vasos. Neste dado, reside a importância de um diagnóstico e terapêutica precoces. Esta revisão visa reunir o que deste tema se conhece, quanto à sua etiologia, clínica e diagnóstico, quer no adulto quer na criança. Nesta, a doença vascular pulmonar tem particularidades distintas das do adulto.

A definição baseia-se em critérios hemodinâmicos, pela constatação de uma pressão arterial pulmonar média  $\geq 25$  mmHg em repouso, determinada por cateterismo cardíaco direito.

A hipertensão pulmonar deve ser classificada quanto à etiologia ou doença associada. Esta classificação identifica cinco grupos que partilham semelhanças fisiopatológicas e clínicas, funcionando como guia orientador para o tratamento. Deve ser também caracterizada quanto às suas repercussões funcionais, segundo a classificação funcional modificada da Hipertensão Pulmonar. Esta classificação não pode ser usada no caso de lactentes ou crianças muito pequenas.

São numerosas as causas, incluindo fármacos, drogas ou toxinas, doenças do tecido conjuntivo, infecções, hipertensão portal, doença cardíaca congénita, doença cardíaca esquerda, doença pulmonar obstrutiva crónica, doença intersticial pulmonar, distúrbios respiratórios do sono e tromboembolismo. Na criança, a hipertensão pulmonar apresenta-se, quase sempre, como hipertensão arterial pulmonar, um grupo específico desta patologia.

Os achados clínicos são inespecíficos e podem ser pouco elucidativos em doentes com doença subjacente. Na criança, a sintomatologia de apresentação é muito variável, dependendo da severidade e idade de apresentação.

Segundo a abordagem diagnóstica recomendada, a avaliação começa com um ecocardiograma. Apesar de limitações, o ecocardiograma é o exame de eleição para a detecção de hipertensão pulmonar. Este ajuda, mas não assegura o diagnóstico, ou a diferenciação entre os seus tipos. A confirmação diagnóstica exige a realização de cateterismo cardíaco direito.

Confirmada a hipertensão, é fundamental ter um diagnóstico etiológico antes da instituição de qualquer terapêutica, da caracterização etiológica irá depender o tratamento.

**Palavras-chave:** Hipertensão pulmonar; etiologia; clínica; diagnóstico; adulto; criança.

### **Abstract**

Pulmonary Hypertension, a rare disease that severely limited physical capacity and seriously reduces the life expectancy, expresses only when the pulmonary vascular disease affect at least 50% of the vessels. Considering this fact, is from vital importance an early diagnosis and therapy. This review aims to join the knowledge of this subject, its etiology, clinical and diagnosis, either in adults or children. In pediatric age, the pulmonary vascular disease has distinct peculiarities from the adult.

Pulmonary Hypertension's definition is based on hemodynamic criteria, by establishing a resting mean pulmonary arterial pressure  $\geq 25$  mm Hg, determined by right heart catheterization.

Pulmonary Hypertension should be classified according to etiology or associated disease. This classification identifies five groups that share similar pathophysiologic and

---

clinical features, working as a guide for treatment. It should also be classified by the patient functional status, using the modified functional classification of pulmonary hypertension. This classification can't be used in infants or very young children.

There are numerous causes of Pulmonary Hypertension, including drugs or toxins, connective tissue diseases, infections, portal hypertension, congenital heart disease, left heart disease, lung disease or hypoxia, sleep disordered breathing and thromboembolism. In children, pulmonary hypertension occurs frequently as pulmonary arterial hypertension, a specific group of the disease.

The clinical findings are nonspecific and can be unhelpful in patients with underlying disease. In children, inaugural symptoms are very variable, depending on age and severity.

In agreement with the diagnosis' recommended approach, evaluation begins with an echocardiogram. Despite limitations, echocardiography is the election method for detecting pulmonary hypertension. This helps, but does not provide a diagnosis, neither a distinction of several groups. Confirmation of pulmonary hypertension requires right heart catheterization.

When detected and confirmed, is essential having an etiological diagnosis before the institution of any therapy. The etiological research will lead us to a specific treatment.

**Keywords:** Pulmonary hypertension; etiology; clinical; diagnostic; adult; child.

### III. Glossário de abreviaturas

AINE - Anti-Inflamatório Não Esteróide	HPTEC - Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica
ALK-1 - Actine-Receptor-Like Kinase 1	HtP - Hipertensão Pulmonar
ANA - Anticorpo Anti-Nuclear	HPPP – Hipertensão Porto-Pulmonar
ANCA - Anticorpo Anti-Citoplasma de Neutrófilo	IC – Insuficiência Cardíaca
AD – Aurícula Direita	ISRS – Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina
AP – Artéria Pulmonar	LES – Lúpus Eritematoso Sistémico
AR – Artrite Reumatóide	NO – Óxido Nítrico
BMPR2 – Receptor tipo 2 da Proteína Morfogenética do Osso	NT-próBNP – Precursor do BNP
BNP– Peptídeo natriurético auricular tipo B	PAP – Pressão Arterial Pulmonar
CA – Canal Arterial	PAPm - Pressão Arterial Pulmonar Média
CCD – Cateterismo Cardíaco Direito	PDAP – Pressão Diastólica Arterial Pulmonar
CIV – Comunicação Interventricular	PECP – Pressão de Encravamento Capilar Pulmonar
CIA – Comunicação Interauricular	PSAP - Pressão Sistólica Arterial Pulmonar
DCC – Doença Cardíaca Congénita	PCA – Persistência do Canal Arterial
DCE - Doença Cardíaca Esquerda	PVJ – Pressão Venosa Jugular
DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica	RN – Recém-Nascido
DVP – Doença Vasculiar Pulmonar	RVP – Resistência Vasculiar Pulmonar
DPVO - Doença Pulmonar Venoso-Oclusiva	RVS – Resistência Vasculiar Sistémica
DRS – Distúrbios Respiratórios do Sono	RT – Regurgitação Tricúspide
DTC – Doenças do Tecido Conjuntivo	RxT – Radiografia do Tórax
ECG – Electrocardiograma	S2 – Segundo Som Cardíaco
Eco-Doppler – Ecocardiograma-doppler	SD – Síndrome de Down
ES – Esclerose Sistémica	SE - Síndrome de Eisenmenger
Fen-HAP – Hipertensão Arterial Pulmonar associada à ingestão de Fenfluramina	SIV – Septo InterVentricular
FR - Factor Reumatóide	PFH - Provas de Função Hepática
HAP - Hipertensão Arterial Pulmonar	PFR - Provas de Função Respiratória;
HAPI – Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática	TC – Tomografia Computadorizada
HAPH – Hipertensão Arterial Pulmonar Hereditária	TC6 – Teste de Caminhada de 6 minutos
HCP - Hemangiomas Capilar Pulmonar	TGFβ –Via transformação do factor de crescimento β
HDC – Hérnia Diafragmática Congénita	THH – Telangiectasia Hemorrágica Hereditária
HP – Hipertensão Pulmonar (grupos 2-5)	TVRA – Teste de Vasoreactividade Aguda
HPPRN – Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-Nascido	VAS – Vias Aéreas Superiores
	VD – Ventrículo Direito
	VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

#### **IV. Introdução**

A hipertensão pulmonar (HtP) severa é uma doença rara que limita drasticamente a capacidade física e reduz seriamente a esperança de vida (Bishop JM, 1971; Deng Z *et al.* 2000; Carrington M *et al.* 2008). Os profissionais de saúde não estão completamente informados quanto às suas causas, desconhecimento que provoca atrasos no diagnóstico e na instituição da terapêutica adequada, com impacto no prognóstico. Neste dado reside a importância de um diagnóstico e terapêutica precoces (Rubin LJ, 1997).

A HtP ocorre quando a doença vascular pulmonar (DVP) afecta pelo menos 50% dos vasos de resistência capilar, ou seja, artérias pulmonares pré e intra-acinares (a chamada Hipertensão Pulmonar pré capilar), ou quando a pressão no sistema venoso pulmonar distal aos capilares ultrapassada a média de 15 mmHg (a chamada Hipertensão Pulmonar pós-capilar) (Lang IM *et al.* 2004).

Esta revisão visa, em linhas gerais, reunir o que na actualidade se conhece da HtP no que diz respeito à sua etiologia, clínica e diagnóstico, quer no adulto quer na criança. Nesta, a DVP tem particularidades resultantes da diferenciação etária, com consequências fisiopatológicas, clínicas e diagnósticas, distintas do adulto.

#### **V. Definição e terminologia**

A terminologia de DVP e HtP é confusa. Apesar de qualquer tipo de HtP ocorrer nas artérias pulmonares, o termo hipertensão arterial pulmonar (HAP) é reservado para algumas formas bem definidas de HtP, enquanto as outras formas são remetidas ao termo hipertensão pulmonar (HT). Esta nomenclatura, por vezes não é usada de forma criteriosa, todavia, é importante ser rigoroso em relação aos vários tipos de HtP, dado que o diagnóstico, tratamento e prognóstico diferem substancialmente (Hoeper MM, 2009). Ao longo deste



trabalho, no sentido de evitar más interpretações, a abreviatura HtP será usada sempre que a intenção seja referir a hipertensão pulmonar no geral, isto é, englobando todos os seus tipos.

A definição, recentemente revista (4 ° Simpósio Mundial sobre Hipertensão Pulmonar, 2008 em Dana Point - Califórnia), baseia-se em critérios hemodinâmicos. A HtP define-se pela constatação de uma pressão arterial pulmonar média (PAPm)  $\geq 25$  mmHg em repouso, determinada por cateterismo cardíaco direito (CCD). Na criança, exceptuando o recém-nascido (RN) e o lactente, a definição aceite no adulto é também a usada, todavia, só se considera HtP após os 2 meses de idade, critério utilizado na selecção de doentes para estudos controlados randomizados e assumido nas bases de registo de HtP (Reis A *et al.* 2010; REHIPED). No entanto, a maioria dos pediatras aceitaria que a HtP ocorre quando a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP)  $\geq 50\%$  da pressão arterial sistémica (Tulloh RMR, 2005).

O termo HAP implica existência de HtP, na presença de pressão de encravamento capilar pulmonar (PECP)  $\leq 15$  mmHg e a resistência vascular pulmonar (RVP)  $\geq 3$  mmHg/l/min (Unidades de Wood). A definição de HAP implica portanto confirmação de PECP normal por CCD, excluindo hipertensão venosa pulmonar devido a doença cardíaca esquerda (Hoeper MM, 2009).

Alguns autores defendem uma definição de HtP que incluía também os critérios de exercício, especialmente na idade pediátrica, ou de RVP ( $\geq 2$  ou 3 Woods) (Badesch DB *et al.* 2009). No 4 ° Simpósio Mundial foi proposta a remoção do critério do exercício (PAPm  $> 30$  mmHg durante o exercício) (Tabela I) da definição de HtP porque os valores normais de PAPm com o exercício variam com a idade, podendo ser muito mais elevados que 30mmHg durante o esforço em indivíduos saudáveis, especialmente em idosos (Naeije R *et al.* 1993; Kovacs G *et al.* 2009).

Tabela I - Definições hemodinâmicas antigas e actuais de Hipertensão arterial pulmonar

Conferência	Critérios hemodinâmicos para HtP
1º Simpósio Mundial sobre HtP, Genebra 1971	● PAPm $\geq$ 25mmHg em repouso e/ou >30mmHg em esforço
4º Simpósio Mundial sobre HtP, Dana Point 2008	● PAPm $\geq$ 25mmHg em repouso

Adaptada de Hoesper MM (2009)

Não há dúvida de que alguns pacientes podem ter hemodinâmica normal ou quase normal em repouso, mas hipertensão pulmonar sintomática durante o exercício (Hoesper MM, 2009). Sabe-se que mais de 50% do leito capilar deve ser disfuncional para que a HtP ocorra em repouso. Dado que ocorre uma perda gradual de capilares, pode levar anos ou décadas para se desenvolva HtP clinicamente significativa. Em contraste, HtP induzida pelo exercício, resultante da falta de recrutamento capilar pode ser observado numa fase mais precoce (Lang IM *et al.* 2004). No entanto, actualmente, não existem dados suficientes que permitam definir o limite superior confiável para diferenciar entre a hemodinâmica normal e anormal durante o exercício (Hoesper MM, 2009).

O valor normal da PAPm em repouso no adulto é de aproximadamente  $14 \pm 3,3$  mmHg e o limite superior do normal 20,6 mmHg. A PAPm normal é variável com a idade, sendo algo mais elevada no recém-nascido, mas nunca ultrapassando os 20 mmHg. A PECP é, em média, de 8mmHg, com um limite máximo do normal de 13 mmHg. Tal como no adulto, o limite do normal para a RVP na criança é de 3 UW. Contudo, no adulto, o peso e a estatura é mais constante e, por isso, a RVP não é corrigida para a área corporal. Ao invés, na criança, dada a grande variabilidade de tamanhos, a RVP é geralmente calculada com base no índice cardíaco, logo em função da superfície corporal. De modo que importa ter esta diferença em conta na eventual comparação de valores de RVP entre adultos e crianças (Reis A *et al.*

2010). Pacientes cuja PAPm em repouso é maior do que o normal, mas menor do que a definição aceita para HtP (21-24 mmHg) têm implicações clínicas incertas (Badesch DB *et al.* 2009). PAP neste intervalo é frequentemente encontrada em pacientes com doença pulmonar crônica (Behr J *et al.* 2008; Chaouat A *et al.* 2008) ou doença do coração esquerdo (Ghio S *et al.* 2001) e há evidências substanciais sugerindo mesmo que essas formas leves de HtP são clinicamente importantes porque estão associados a agravamento dos sintomas e a mau prognóstico (Abramson SV *et al.* 1992; Oswald – Mammosser M *et al.* 1995; Ghio S *et al.* 2001; Hamada K *et al.* 2007; Behr J *et al.* 2008; Chaouat A *et al.* 2008). Embora não tenha sido amplamente aceita, o termo hipertensão pulmonar borderline foi proposto no 4<sup>o</sup> Simpósio, para incluir estes pacientes que não têm hemodinâmica pulmonar normal, mas cujo perfil hemodinâmico é diferente do que é normalmente visto na HtP (Simonneau G *et al.* 2009).

A definição não reúne consenso. Uma ampla definição hemodinâmica, que abranja todas as formas e manifestações de HtP, não está ainda disponível.

## VI. Classificação

### • Clínico-Etiológica

Tabela II – Classificação Clínica da Hipertensão Pulmonar ( Dana Point, 2008)

#### 1. Hipertensão arterial Pulmonar

- 1.1. HAPI (hipertensão arterial pulmonar idiopática)
- 1.2. HAPH (hipertensão arterial pulmonar hereditária)
  - 1.2.1. BMPR2
  - 1.2.2. ALK1, endoglinina (com ou sem THH)
  - 1.2.3. Desconhecida
- 1.3. Induzida por drogas e toxinas
- 1.4. Associada a:
  - 1.4.1. Doenças do Tecido Conjuntivo (DTC)
  - 1.4.2. Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)
  - 1.4.3. Hipertensão portal
  - 1.4.4. Doença Congénita Cardíaca (DCC)
  - 1.4.5. Shistosomíase
  - 1.4.6. Anemia hemolítica crónica
- 1.5. Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN)

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

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

- 2.1. Disfunção sistólica
- 2.2. Disfunção diastólica
- 2.3. Doença valvular

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

- 3.1. Doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)
- 3.2. Doença intersticial pulmonar (DIP)
- 3.3. Outras doenças pulmonares com padrão misto obstrutivo e restritivo
- 3.4. Distúrbios respiratórios do sono (DRS)
- 3.5. Hipoventilação alveolar
- 3.6. Exposição crónica a alta altitude
- 3.7. Anomalias do desenvolvimento

#### 4. Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica (HPTEC)

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

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

BMPR2: Receptor tipo 2 da proteína morfogenética do osso ; ALK-1: *Activin receptor-like Kinase 1 gene*, THH: Telangiectasia Hemorrágica Hereditária

Adaptada de Simonneau G *et al.* (2009)

A HtP pode ocorrer na forma isolada ou associada a diferentes entidades clínicas. Originalmente, foi classificada como primária, designação mais tarde substituída por Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática (HAPI), ou secundária conforme se identificava ou não uma causa ou factor de risco. Em 1998, no 2º Simpósio Mundial de HtP (Evian-França), foi proposta uma classificação clínico-diagnóstica, identificando cinco grupos que partilhavam semelhanças em termos fisiopatológicos, expressão clínica e abordagem terapêutica (Simonneau G *et al.* 1998). No 4º Simpósio Mundial de HtP foi decidido manter a filosofia da classificação de Evian-Veneza e corrigir alguns tópicos específicos considerados imperfeitos e menos claros. Na nova classificação (Tabela II), abandonou-se o termo HAP familiar substituindo-o por HAP hereditária (HAPH) dado que várias mutações em genes específicos têm sido relatadas em casos esporádicos, sem história familiar (Deng Z *et al.* 2000; Trembath RC *et al.* 2001). Mutações no receptor tipo 2 da proteína morfogenética do osso (*BMPR2*) foram detectadas em 11% a 40% dos casos aparentemente idiopáticos, sem história familiar (Thomson JR *et al.* 2000; Machado RD *et al.* 2006). Adicionalmente, em até 30% das famílias com HAP, nenhuma mutação *BMPR2* foi identificada. A distinção entre mutações no *BMPR2* idiopáticas e familiares é artificial, todos os pacientes com mutações *BMPR2* têm doença hereditária, quer o indivíduo seja o primeiro caso identificado, possivelmente com uma mutação de novo, ou outros casos em membros da família tenham sido previamente diagnosticados com HAP. Sendo assim, de acordo com a classificação revista, a HAPH inclui HAPI com mutações germinativas identificadas no gene *BMPR-2* (a mutação mais conhecida), no *ALK-1* ou na endogлина, e formas familiares com ou sem identificação de mutações específicas de linha germinal (Simonneau G *et al.* 2009).

Esta proposta não visa recomendar a realização de estudo genético a todos os doentes com HAPI ou HAPH, mas sim identificar um factor de risco específico para os membros da

família, pois tem-se observado que estas formas hereditárias de HAP incluem um subgrupo de doentes com formas mais graves da doença (Reis A *et al.* 2010).

A doença pulmonar veno-oclusiva (DPVO) e a hemangiomatose capilar pulmonar (HCP), uma desordem relacionada, ainda não encontraram seu lugar final na classificação HtP. Há várias razões para incluir DPVO no espectro da HAP, pois as lesões arteriais pulmonares são indistinguíveis, e a apresentação clínica dos pacientes com HAPI e pacientes com DPVO é muitas vezes idêntica, pelo menos nos estágios iniciais da doença. Por vezes os pacientes com uma apresentação típica de HAPI desenvolvem características de DPVO durante o curso da sua doença. Entretanto, pacientes com DPVO, em geral, respondem mal a terapias que se têm mostrado eficazes em outras formas de HAP. Assim, foi decidido, durante o 4 ° Simpósio, mover DPVO e HCP para um grupo diferente, 1' (ou seja, uma categoria distinta, mas não completamente separado da HAP) (Hoeper MM, 2009; Simonneau G *et al.* 2009).

Em suma, o grupo 1 corresponde a HAP e os grupos 2 a 5 consistem em HtP secundária a várias condições. A HAP distingue-se dos restantes grupos de HtP histologicamente por lesões vasculares pulmonares características e clinicamente pelo seu curso crónico e progressivo e resposta à medicação moderna.

No que diz respeito à hipertensão pulmonar na criança, esta tem sido contemplada nas sucessivas propostas de classificação, desde Evian até Dana Point (Reis A *et al.* 2010).

- **Classificação funcional modificada da HP (OMS)**

A HtP deve ser caracterizada quanto às suas repercussões funcionais, em função da expressão sintomática e do impacto funcional. A OMS propôs, em 1998, uma classificação em 4 classes funcionais, baseada na classificação da New York Heart Association (NYHA)

---

para a insuficiência cardíaca (IC) (Tabela III). A avaliação funcional, por estar directamente relacionada com o prognóstico, constitui uma condição determinante na decisão terapêutica.

**Tabela III – Classificação funcional modificada da HtP (NYHA/OMS 1998)**

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

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

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

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

Fonte: Reis A *et al.* (2010)

Embora a severidade e incapacidade funcional causada pela HtP em crianças possa ser quantificada usando a adaptação da classificação NYHA, esta classificação não pode ser usada no caso de lactentes ou crianças muito pequenas. O autor Ross *et al.* (1992) introduziu, para classificar a IC em lactentes, um sistema de pontuação que inclui critérios tais como história alimentar, frequências respiratória e cardíaca, padrão respiratório, perfusão periférica e dimensões hepáticas. Esta classificação quantifica a insuficiência em ausente, ligeira, moderada ou severa. Alguns autores são da opinião que esta classificação pode ser também aplicada na quantificação da IC dos lactentes com HtP (Gorenflo M *et al.* 2003).

## VII. Etiologia

São numerosas as causas de HAP, incluindo fármacos, drogas ou toxinas, doenças do DTC, infecção por VIH, hipertensão portal e DCC. Similarmente, existem também diversas causas de HP, como a doença cardíaca esquerda (DCE), DPOC, DIP, DRS e tromboembolismo crónico. Segue-se a discussão de cada um deles.

### a) Grupo 1

Actualmente a patogenia da HAP assenta em conceitos de susceptibilidade individual e estímulo desencadeante, como factores iniciadores de lesão vascular e de reparação pulmonares. Apenas uma pequena proporção de indivíduos de grupos de alto risco desenvolve HAP, sendo que a ocorrência de vários casos dentro da mesma família sugere susceptibilidade genética (Gaine SP *et al.* 1998). Mutações no *BMPR2*, mapeado no cromossoma 2q31-32, parecem desempenhar um importante papel na patogenia da HAPI. Na HAPI esporádica, aproximadamente 30% dos pacientes apresentam anormalidades na estrutura ou função do *BMPR2* (Abramowicz MJ *et al.* 2003) e quando a HAP ocorre num contexto familiar, mutações germinativas no gene *BMPR2* podem ser detectadas em aproximadamente 70% dos casos (Thomson JR *et al.* 2000; Cogan JD *et al.* 2006; Aldred MA *et al.* 2006). Na HAPH, o gene que codifica *BMPR2* parece ser transmitido de forma autossómica dominante, ocorrendo antecipação genética e penetrância incompleta (20%) (Gaine SP *et al.* 1998). Os alelos mutados tipicamente têm uma baixa penetrância não causando HAP a não ser que se associe outra mutação genética ou insulto ambiental (Abramowicz MJ *et al.* 2003; Berger S *et al.* 2006). Recentemente, tem sido sugerido que os pacientes com HAP associada a mutações *BMPR2* podem representar um subgrupo de pacientes com doença mais grave, por serem menos susceptíveis de demonstrar



vasoreactividade pulmonar, que aqueles com HAP sem mutações BMPR2 (Elliott CG *et al.* 2006; Sztrymf B *et al.* 2008; Rosenzweig EB *et al.* 2008).

Mais raramente, outras mutações na superfamília dos receptores da via de transformação do factor de crescimento  $\beta$  (TGF $\beta$ ), nomeadamente ALK-1 e da endogлина podem também estar presentes, predominantemente em associação com a THH (Deng Z *et al.* 2000).

**Tabela IV- Factores de risco e condições associadas a HAP**

<b>Definitivo</b> Aminorex Fenfluramina Dexfenfluramina Óleo de colza
<b>Provável</b> Anfetaminas L-triptofano Metanfetaminas
<b>Possível</b> Cocaína Fenilpropanolamina Hipericão Agentes de quimioterapia ISRS
<b>Improvável</b> Contraceptivos Orais Estrogénio Tabaco
Adaptada de Simonneau G <i>et al.</i> (2009)

É factor de risco para HAP qualquer elemento ou condição suspeito de desempenhar um papel predisponente ou facilitador para o desenvolvimento da doença. Os factores de risco, que podem incluir medicamentos e produtos químicos, doenças ou fenótipo (idade, sexo), foram classificados como definitivo, muito provável, possível ou improvável, com base na força da sua associação com a HtP e do seu papel causal provável. Os factores de risco e condições associadas com HAP são apresentados na Tabela IV (Simonneau G *et al.* 2009). São diversos os estímulos que poderão estar relacionados com a HAP e incluem substâncias

ingeridas, tais como supressores de apetite, extractos de monocrotalina, metanfetamina, cocaína, óleo de colza e L-triptofano, inalação de solventes, infecções (particularmente o VIH-1) e doenças inflamatórias (Gaine SP *et al.* 1998).

A associação "definitiva" é definida na presença de uma epidemia ou quando grandes estudos epidemiológicos multicêntricos demonstram uma associação entre o factor e a HAP. A associação "provável" é definida quando um único centro, estudo caso-controlo, demonstrem uma associação ou uma série de casos múltiplos. "Possível" é atribuído a factores cujo mecanismo de acção é similar ao mecanismo de factores das categorias "definitiva" ou "provável", mas que ainda não foram estudados. Por último, uma associação "improvável" é definida quando, tendo sido alvo em estudos epidemiológicos, não foi demonstrada uma associação com HAP (Simonneau G *et al.* 2009).

- Drogas e toxinas

Os únicos factores de risco exógenos que convincentemente demonstraram estar associados com a HAP são os supressores do apetite, como o aminorex, fenfluramina, dexfenfluramina e benfluorex, e o óleo de colza. As primeiras três substâncias não são mais usadas, no entanto, o benfluorex está ainda disponível em alguns países da Europa (mas não em Portugal) (Hoeper MM, 2009; Simonneau G *et al.* 2009).

No final dos anos sessenta, um aumento da incidência de HAP ocorreu na Europa. Dos pacientes recém-diagnosticados, > 60% tinham história de ingestão do supressor do apetite *aminorex fumarato*. O facto de a epidemia começar dois anos depois da sua disponibilização comercial e desaparecer dois anos depois de a droga ser retirada, permitiu o reconhecimento de relações temporais e geográficas (Gurtner HP, 1985).

No início dos anos oitenta, as primeiras descrições de uma possível relação entre o uso de derivados de fenfluramina e HAP foram publicadas (Douglas JG *et al.* 1981; Brenot F *et al.* 1993; Abenhaim L *et al.* 1996; Rich S *et al.* 2000; Walker AM *et al.* 2006; Souza R *et al.* 2008) sendo os resultados de Abenhaim L *et al.* (1996) a demonstrar conclusivamente uma forte associação entre HAP e uso de drogas anorécticas (principalmente os derivados da

---

fenfluramina). Este estudo comparativo relatou um risco 6,3 vezes superior para o desenvolvimento de HAP, sendo que o risco foi particularmente alto quando os fármacos foram utilizados no ano anterior (odds ratio 10,1) ou por mais de 3 meses (odds ratio 23,1). Numa recente análise retrospectiva de 109 casos de HAP associada à ingestão de fenfluramina (fen-HAP) constatou-se que a duração da exposição a este fármaco foi significativamente menor em paciente portadores da mutação BMPR2 quando em comparação com os pacientes sem a mutação (Souza R *et al.* 2008), ficando a sugestão de que os supressores do apetite podem influenciar a expressão da HAP em indivíduos com condições favorecedoras subjacentes (Brenot F *et al.* 1993; Souza R *et al.* 2008).

O mecanismo fisiopatológico pelo qual os supressores do apetite podem conduzir à HAP permanece por esclarecer. A maioria destas drogas estão estruturalmente relacionadas e a sua actividade anoréctica é atribuída à molécula feniletilamina (Brenot F *et al.* 1993). Fenfluramina e seus derivados partilham características com o aminorex (um composto *anfetamina-like*), como serem potentes inibidores da recaptação da serotonina e interagirem directamente com o seu transportador, provocando libertação de grandes quantidades de serotonina celular armazenada nas plaquetas e terminações nervosas. Paralelamente, é conhecida a elevação dos valores de serotonina na HAP. A serotonina actua como vasoconstritor pulmonar e factor de crescimento de células musculares lisas da artéria pulmonar (AP) contribuindo possivelmente deste modo para a fisiopatologia, desenvolvimento e progressão da HAP (Brenot F *et al.* 1993; Gaine SP *et al.* 1998; Souza R *et al.* 2008).

O Registo da vigilância da hipertensão pulmonar na América (SOPHIA), um grande estudo multicêntrico de uma população com HtP nos EUA, trouxe novos e inesperados achados, nomeadamente, a associação entre HAP e ingestão de fármacos anorécticos de venda

livre contendo fenilpropanolamina e a associação entre HAP e preparações de ervas (essencialmente hipericão) (Walker AM *et al.* 2006). Este registo debruçou-se também sobre a influência de uma variedade de outros fármacos, nomeadamente os inibidores de recaptção de monoamina, inibidores selectivos de recaptção de serotonina (ISRS), antidepressivos e ansiolíticos, não tendo encontrado um maior risco para o desenvolvimento de HAP. Todavia, no que diz respeito à associação entre a ingestão de ISRS e a HAP, dados recentes apontam no sentido de contrariar estes resultados. Com base no estudo de Källén B *et al.* (2008), os ISRS podem desempenhar um papel no desenvolvimento de HAP, pelo menos em associação com a gestação (Simonneau G *et al.* 2009).

A implicação das anfetaminas ou cocaína é menos clara devido ao reduzido número de casos de pacientes exclusivamente expostos a estas drogas, frequentemente usadas em combinação com fenfluramina. O uso de anfetaminas representa um factor de risco provável para a HAP (Schaiberger PH *et al.* 1993; Albertson TE *et al.* 1995; Abenhaim L *et al.* 1996; Chin KM *et al.* 2006). O estudo de Abenhaim L *et al.* (1996) refere que o uso crónico de cocaína ou anfetaminas triplica o risco de HAP, tendo também sido observada HAP em crianças nascidas de mães com história de abuso de cocaína e em usuários de drogas relacionadas. Estes estimulantes têm múltiplos e complicados mecanismos farmacológicos. São comuns às duas classes o bloqueio da libertação e recaptção de catecolaminas, incluindo a dopamina, e o bloqueio da libertação e recaptção da serotonina. Adicionalmente, vasoconstrição pulmonar com cocaína tem sido demonstrada em estudos preliminares, sustentando um possível efeito directo deste agente (Albertson TE *et al.* 1995).

Vários estudos sugerem uma forte relação com o uso de metanfetamina e a ocorrência de HAP (Schaiberger PH *et al.* 1993; Chin KM *et al.* 2006). Foi sugerido que os contaminantes presentes na metanfetamina ilegalmente fabricada desempenham um papel relevante (Schaiberger PH *et al.* 1993; Albertson TE *et al.* 1995). O uso de estimulantes e a

---

exposição aos seus contaminantes estimularia o desenvolvimento de granulomas de corpo estranho e microembolização que resultaria em HAP. Se os estimulantes por si só, sem a contribuição dos contaminantes, podem provocar HAP não é claro, mas essa hipótese foi avançada. Contaminantes podem também contribuir significativamente para a toxicidade da cocaína e anfetaminas (Albertson TE *et al.* 1995).

Todavia, apesar de as anfetaminas e metanfetaminas terem vindo a ser associadas a um maior risco de HAP, alguns autores consideram estes dados menos convincentes (Chin KM *et al.* 2006).

O tabaco, a obesidade ou o uso de contraceptivos orais não são considerados factores de risco para a HAP (Schaiberger PH *et al.* 1993; Hoeper MM, 2009; Simonneau G *et al.* 2009).

As formas HAPI, HAPH e relacionadas com supressores do apetite, representam, em conjunto, a forma mais comum de HAP (Hoeper MM, 2009).

- Doenças do tecido conjuntivo

HAP associada com DTC é a segunda forma mais comum de HAP. A grande maioria destes pacientes apresenta esclerose sistémica (ES) ou uma doença mista do tecido conjuntivo (Denton CP *et al.* 2003; Hoeper MM, 2009). Pacientes com a variante da ES limitada à pele e Anticorpos anti-centrómero parecem ter um maior risco de vir a desenvolver HAP (Denton CP *et al.* 2003). Pacientes com lúpus eritematoso sistémico (LES) têm também alto risco de HAP, embora em menor grau que os pacientes com esclerodermia (Hoeper MM, 2002).

ES causa HAP pela obliteração dos capilares alveolares e estreitamento das pequenas artérias e arteríolas devido à DPV e fibrose intersticial. Artrite Reumatóide e LES podem

também provocar obliteração fibrosa do leito vascular pulmonar. A HAP não representa a única forma de HtP na ES. HT devido à fibrose pulmonar é frequente e a disfunção diastólica cardíaca esquerda não é incomum (Simonneau G *et al.* 2009).

- **VIH**

HAP VIH associada é uma das formas raras de HAP e uma rara complicação desta infecção. Ocorre em aproximadamente 1 em cada 200 dos doentes infectados por VIH (0,46%), isto é 6 a 12 vezes maior que a prevalência de HAP nos indivíduos sem infecção VIH. Parece que o risco de desenvolver HAP é independente do estágio da infecção e sem relação com a ocorrência de infecções oportunistas. A disponibilidade de terapia anti-VIH moderna aparentemente não afectou esse número (Sitbon O *et al.* 2008).

O mecanismo para o seu desenvolvimento permanece obscuro, dado que nem vírus, nem o DNA viral, foi encontrado em células endoteliais pulmonares. Uma acção indirecta do vírus por meio de mensageiros secundários, tais como citocinas, factores de crescimento da endotelina ou de proteínas virais é fortemente suspeita (Dorfmueller P *et al.* 2003).

- **Hipertensão portal**

Pacientes com hipertensão portal e hipertensão pulmonar inexplicável de outra maneira são classificados como hipertensão porto-pulmonar (HTPP). A hipertensão portal, mais do que a presença de doença hepática subjacente, é o principal factor de risco determinante para o desenvolvimento de HTPP. Estudos hemodinâmicos prospectivos mostraram que 2% a 6% de pacientes com hipertensão portal têm HAP (Hadengue A *et al.* 1991). A grande maioria destes pacientes têm cirrose mas a HTPP também tem sido descrita em formas não cirróticas da hipertensão portal. Aproximadamente 1-2% dos pacientes com

doença hepática desenvolvem HAP (Hoeper MM *et al.* 2004). A HAP associada a doença hepática crónica é rara na criança (Reis A *et al.* 2010).

- Doença cardíaca congénita

A HAP associada a DCC é a terceira forma mais comum de HAP (Hoeper MM, 2009). Defeitos cardíacos congénitos estão entre as malformações congénitas importantes mais comuns, com uma incidência de aproximadamente 8 por cada mil nados vivos. Estes defeitos são caracterizados por um grupo heterogéneo de comunicações e conexões anormais entre as câmaras cardíacas e vasos, com diferentes consequências hemodinâmicas. As formas mais comuns são os shunts cardíacos congénitos (defeitos do septo interventricular (CIV), comunicação interauricular (CIA), defeitos do septo atrioventricular, ou persistência do canal arterial (PCA)) correspondendo a quase 60% das malformações. A HAP assume-se como complicação major dos diversos tipos de DCC caracterizada por um shunt sistémico-pulmonar, quer por causar aumento da morbidade e mortalidade durante ou imediatamente após o reparo cirúrgico ou mesmo por impedir o reparo completo naqueles com DPV avançada (Wolf D, 2009). Tem sido relatado que uma grande proporção de pacientes com DCC, em especial aqueles com shunts sistémico-pulmonar relevantes, desenvolve algum grau de HAP se o defeito não for corrigido (Simonneau G *et al.* 2009). Pensa-se que 15% da população DCC desenvolverá DPV, incluindo aqueles pacientes cuja RVP pode exceder a resistência vascular sistémica, resultando em inversão do shunt (Síndrome de Eisenmenger), com conseqüente hipoxia crónica e cianose central (Beghetti M *et al.* 2009).

A ocorrência de HAP em crianças e adultos com DCC depende da localização e tamanho dos defeitos. Pacientes com maiores defeitos serão mais propensos a desenvolver HAP que pacientes com defeitos menores. Parece provável que um grande shunt cause mais estiramento da AP, maior prejuízo para o endotélio e células musculares lisas e hipertensão

---

arterial pulmonar. No entanto, é evidente que o tipo de defeito cardíaco e a saturação de oxigénio no sangue da artéria pulmonar também são importantes. Por exemplo, raramente um CIA causa DVP, no entanto, 50% dos grandes CIV causam DVP aos 2 anos de idade e a maioria dos recém-nascidos com transposição das grandes artérias e CIV são inoperáveis por volta dos 9 meses (Tulloh RMR, 2005; Beghetti M *et al.* 2009). Defeitos simples podem ser divididos em shunts pré e pós-tricúspide, as lesões pré-tricúspide (CIA) induzem predominantemente um aumento do fluxo na circulação pulmonar provocando mais tardiamente e de forma menos frequente HAP e SE, comparativamente aos shunts pós-tricúspide (CIV e PCA), que produzem uma sobrecarga de volume e elevação da pressão (Beghetti M *et al.* 2009).

O Síndrome de Eisenmenger (SE) é a resposta, sob a forma de inversão da direcção do shunt (de esquerda-direita para direita-esquerda), à exposição persistente da vascularização pulmonar a um fluxo sanguíneo aumentado, bem como aumento da pressão, que pode resultar em arteriopatía pulmonar obstrutiva e leva ao aumento da RVP. O SE representa a forma mais avançada de HAP associada a DCC (Simonneau G *et al.* 2009). Cerca de 25-50 % dos pacientes com HAP associada com DCC que condiciona shunt esquerda-direita, desenvolverão SE (Beghetti M *et al.* 2009). Todavia, graças ao progresso no seu diagnóstico e tratamento precoces, as situações de SE tendem a rarear na criança. A correcção cirúrgica atempada geralmente interrompe este processo patológico (Reis A *et al.* 2010).

- Anemias hemolíticas

A HAP vem sendo cada vez mais frequentemente referida como doença associada a anemias hemolíticas congénitas, drepanocitose e talassémias (Nelson SC *et al.* 2007; Reis A *et al.* 2010). Tem sido descrita mais frequentemente em pacientes com drepanocitose e o seu mecanismo patológico permanece incerto. Uma provável hipótese é que hemólise crónica



resulte em altas taxas de consumo de óxido nítrico (NO), produzindo um estado de resistência à bioactividade deste (Simonneau G *et al.* 2009).

- Shistosomíase

A HAP associada a *Schistosoma* representa uma forma frequente de HAP, em particular em países nos quais a infecção é epidémica. O mecanismo é provavelmente multifactorial. Pensou-se que a obstrução embólica das artérias pulmonares por ovos de *Schistosoma* seria o principal mecanismo responsável pelo desenvolvimento da HAP, no entanto, publicações mais recentes indicam que a HAP associada à shistosomíase pode ter uma apresentação clínica similar a HAPI, com achados histológicos semelhantes, incluindo o desenvolvimento de lesões plexiformes (Simonneau G *et al.* 2009).

A **hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI)** existe quando não é possível identificar uma causa subjacente. Corresponde a casos esporádicos de doença, em indivíduos sem história familiar de HAP ou identificação de factores de risco (Roy R *et al.* 2006; Simonneau G *et al.* 2009).

### **b) Grupo 1'**

DPVO e HCP são considerados um contínuo de condições que afecta, além das artérias, as veias pulmonares e capilares. São distúrbios incomuns, embora cada vez mais reconhecidas como causa da HtP. DPVO / HCP constituem 5 a 10% dos casos diagnosticados inicialmente como HAPI (Montani D *et al.* 2009). DPVO tem sido relatada em outras formas de HAP, especialmente naqueles relacionados à ES e infecção pelo VIH (Dorfmueller P *et al.* 2007).

**c) Grupo 2**

A doença cardíaca esquerda representa provavelmente a mais frequente causa de HtP. Doenças ventriculares ou valvulares esquerdas podem produzir um aumento da pressão auricular esquerda, com transmissão passiva da pressão a montante e elevação PAP. A hipertensão atrial esquerda exige um aumento da PSAP para manter o fluxo sanguíneo adequado na rede vascular pulmonar. São causas de hipertensão atrial esquerda: disfunção ventricular esquerda sistólica /diastólica; doença valvular esquerda; cardiomiopatia restritiva, pericardite constrictiva e mixoma da aurícula esquerda (Simonneau G *et al.* 2009).

A IC e cardiomiopatia dilatada são causas comuns de HP. Num estudo em pacientes com cardiomiopatia, 26% destes desenvolveram HP (Abramson SV *et al.* 1992). Múltiplos factores contribuem para a HP associada com cardiomiopatia, nomeadamente a congestão venosa pulmonar crónica, a hipoxia transitória recorrente e os DRS (Enriquez-Sarano, M *et al.* 1997).

A importância da regurgitação mitral como causa de HP foi demonstrada num estudo de 31 pacientes com regurgitação mitral severa. HP foi identificada em que 76% deles, 17% dos quais tinham uma PSAP maior que 70 mmHg (Alexopoulos D *et al.* 1989). Nas crianças mais velhas com estenose da válvula mitral pode haver HtP grave, reversível após reparação da válvula mitral. O mesmo acontece muitas vezes, na criança com cardiomiopatia dilatada, que podem desenvolver HP secundária a grandes elevações de pressão atrial esquerda ao longo de vários anos.

Os obstáculos circulatórios ao coração esquerdo são a causa mais comum de hipertensão pulmonar venosa passiva. Ao contrário do verificado no adulto, na criança, a disfunção ventricular esquerda por cardiomiopatia é menos prevalente, sendo a coarctação

aórtica, as lesões críticas da válvula aórtica e as anormalidades no retorno e no esvaziamento da aurícula esquerda, muito mais frequentes. A coexistência, relativamente comum, de shunt esquerdo-direito em muitas destas anomalias, pode complicar a situação – HP mista, arterial e venosa - e obrigar a abordagem terapêutica mais complexa (Reis A *et al.* 2010).

#### **d) Grupo 3**

Nesta categoria, a causa predominante da HP é a hipoxia alveolar, como resultado de doença pulmonar, comprometimento do controlo central da respiração ou permanência em grandes altitudes (Simonneau G *et al.* 2009). A hipoxia alveolar crónica leva a vasoconstrição pulmonar e disfunção endotelial, dado que o oxigénio é o mais importante vasodilatador para a manutenção do tónus vascular pulmonar. Pode ocorrer devido a hipoventilação alveolar, pela obstrução das vias respiratórias grave e/ou defeito ventilação / perfusão (V / Q) (Roy R *et al.* 2006).

A HP devida a doença respiratória crónica é habitualmente ligeira a moderada (PAPm <35 mmHg). Quando a HP é desproporcional à doença respiratória de base (PSAP > 60 mmHg) deve considerar-se a possibilidade de causa concomitante para a elevação da PAP (Reis A *et al.* 2010).

A HP é uma complicação comum da DPOC apresentando um impacto significativo no seu prognóstico (Bishop JM, 1971; Dallari R *et al.* 1994; Barbera JA *et al.* 2003). Bishop JM (1971) reporta uma taxa de sobrevivência menor em cinco anos nos pacientes com DPOC e uma PAPm superior a 45 mmHg, quando comparada com pacientes com DPOC e uma PAPm inferior a 25 mmHg. HP relacionada com DPI é mais comum quando existe hipoxia ou disfunção pulmonar severa, no entanto, pode ocorrer em DPI moderada.

As crianças têm uma circulação pulmonar mais reactiva em resposta à hipoxia, ou exercício. Na maioria das crianças que desenvolvem HP secundária a doenças respiratórias, os pulmões são normais ao nascimento. São excepção os RN com hipoplasia do pulmão, com ou sem hérnia diafragmática congénita (HDC). Em várias doenças pulmonares crónicas, ocorre lesão progressiva do parênquima pulmonar, com diminuição da área transversal do leito vascular pulmonar e aumento da RVP. As causas mais comuns são a DPOC, DIP e restrição da parede torácica (como miopatias ou graves deformidades da coluna vertebral e caixa torácica). Na infância, doença pulmonar crónica da prematuridade ou displasia broncopulmonar é também uma das causas mais comuns de HP. Crianças que vivem em grande altitude (> 2000m) podem apresentar hipoxia, revertida pela descida ao nível do mar. A maioria é assintomática, todavia, tem risco de desenvolver HP grave após retorno à altitude (Roy R *et al.* 2006).

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é o DRS que mais vezes é associado com a HP. AOS isolada e sem tratamento está associada a HP leve. Pode, no entanto, levar a HP significativa se combinada com síndrome hipoventilatório da obesidade ou outras causas de hipoxia (Partinem M *et al.* 1990; Bady E *et al.* 2000). Na criança o sono é muitas vezes esquecido, mas também nesta, a apneia transitória ou hipopneia podem ter efeitos profundos. O DRS mais comum é a AOS devido à hipertrofia adenotonsilar. A obstrução crónica das vias aéreas superiores (VAS) devido a amígdalas ou adenóides hipertrofiadas, macroglossia, micrognatia ou estenose subglótica podem causar hipoventilação grave e são causa reconhecida de HP e hipertrofia ventricular direita. Tanto a hipoxia como a hipercapnia que podem ocorrer na grave obstrução das VAS são potentes mediadores da vasoconstrição pulmonar (Roy R *et al.* 2006). Os grupos de pacientes com risco potencial de desenvolver AOS incluem as crianças com síndrome de Down (SD) e pacientes com drepanocitose. A

AOS deve também ser considerada em crianças com micrognatia, por qualquer outra razão, e aqueles com síndromes hipoplásicas do terço médio da face. DRS também são vistos em crianças com restrição da parede torácica e doença neuromuscular (Bush A, 2000).

#### **e) Grupo 4**

A presença de HP 12 semanas após embolia pulmonar, apesar de hipocoagulação eficaz, define HPTEC. A incidência cumulativa de HPTEC sintomática após um episódio documentado de embolia pulmonar é de 1% aos 6 meses, 3.1% aos 12 meses e 3.8% aos 2 anos (Pengo V *et al.* 2004).

A doença tromboembólica pulmonar crónica, podendo surgir na adolescência é, no entanto, muito rara na criança (Reis A *et al.* 2010). Todavia, apesar de incomum, pode complicar a drepanocitose, endocardite bacteriana, shunt ventrículo-atrial na hidrocefalia e shistosomiase (Roy R *et al.* 2006). Praticamente todas as crianças com trombose venosa profunda ou embolia pulmonar terão uma causa grave subjacente. Factores predisponentes incluem estados de baixo fluxo sanguíneo, corpo estranho intravascular e trauma torácico. A embolia pulmonar é muitas vezes ignorado na prática pediátrica e adulta e deve ser sempre considerada na criança com linha intravenosa, imobilidade ou um estado de baixo débito cardíaco. Aglomerados de trombina podem formar-se em torno de cateteres, ou obstruir completamente o vaso. São factores de risco para oclusão o pequeno tamanho da criança, o uso de nutrição parentérica total ou hemodiálise (Bush A, 2000).

#### **f) Grupo 5**

O Grupo 5 é composto por várias formas de HP cuja etiologia não é clara ou é multifactorial.

a. Subgrupo 1

O primeiro subgrupo é composto por várias doenças hematológicas, incluindo policitemia vera, trombocitemia essencial e leucemia mielóide crónica. Doenças mieloproliferativas crónicas podem causar HP por vários potenciais mecanismos. Alto débito cardíaco, asplenia, obstrução directa das artérias pulmonares pelos megacariócitos circulantes, HPTEC, HTPP e IC podem desempenhar um papel. Esplenectomia como resultado de um trauma ou como tratamento para doenças hematológicas pode aumentar o risco de desenvolvimento de HP (Simonneau *et al.*2009).

b. Subgrupo 2

Inclui doenças sistémicas associadas a um risco aumentado de HP. HP é uma complicação cada vez mais reconhecida da sarcoidose, uma doença sistémica granulomatosa frequente e de causa desconhecida. A complicação é muitas vezes atribuída à destruição do leito capilar resultante do processo de fibrose e / ou à hipoxemia crónica. No entanto, a severidade de HP nem sempre se correlaciona com o grau de doença do parênquima pulmonar e alterações de gases no sangue, sugerindo que outros mecanismos podem contribuir para o desenvolvimento da HP. Tais mecanismos podem incluir compressão extrínseca da AP por adenopatia mediastínica ou hilar, ou infiltrado granulomatoso directo dos vasos pulmonares, especialmente as veias pulmonares. Mais raramente, HTPP secundária a envolvimento hepático por sarcoidose pode ser também implicada.

A histiocitose pulmonar de células de Langerhans é uma causa rara de doença pulmonar infiltrativa associada a alterações destrutivas do parênquima pulmonar. A HP grave é uma característica comum em pacientes em estágio final desta patologia. Em alguns pacientes está provavelmente relacionada à hipoxia crónica e / ou alterações da mecânica pulmonar, em outros, especialmente os pacientes com quadros mais graves de elevação da PAP, está relacionado com a lesão do parênquima pulmonar.

HP é relativamente incomum em pacientes com linfangioleiomiomatose, uma desordem multissistémica rara que afecta predominantemente mulheres, caracterizada pela destruição pulmonar quística, anormalidades linfáticas e tumores abdominais. A hipoxemia crónica e a destruição capilar pulmonar causada por lesões quísticas pulmonares representam provavelmente as causas predominantes da HP.

Neurofibromatose do tipo 1, também conhecida como doença de Von Recklinghausen, é uma desordem autossómica dominante que pode ser reconhecida pelas lesões características "café au lait" da pele e por fibromas cutâneos. Vários casos de HP têm sido relatados recentemente nesta doença. O mecanismo não está claro, pensa-se que a fibrose pulmonar e HPTEC possam desempenhar um papel.

Por fim, alguns casos de HP têm sido observados em vasculite associada anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) (Simonneau *et al.*2009).

c. Subgrupo 3

O terceiro subgrupo compreende os distúrbios metabólicos. HP tem sido relatada em alguns casos de doença do armazenamento do glicogénio tipo Ia, uma rara doença genética autossómica recessiva causada pela deficiência de glicose-6-fosfatase. O mecanismo da HP é incerto, mas tem sido associado com derivações porto-cava, CIA ou severos defeitos restritivos da função pulmonar. Trombose pode também desempenhar um papel neste cenário. Doença de Gaucher é uma desordem rara caracterizada pela deficiência de B glucosidase lisossómica, o que resulta na acumulação de glucocerebrosido nas células retículo-endoteliais, tem também sido implicada na HP. Vários mecanismos potenciais foram sugeridos, incluindo a doença intersticial pulmonar, hipoxémia crónica, obstrução capilar por células de Gaucher e esplenectomia (Simonneau *et al.*2009).

A associação entre doenças da tiróide (hipotireoidismo e hipertireoidismo) e HP tem sido relatada (Simonneau *et al.* 2009). Num recente estudo prospectivo, mais de 40% dos pacientes com doenças da tiróide tinha HP (Mercé J *et al.* 2005). Um caso de DPVO confirmado por histologia foi observado num paciente com tireoidite de Hashimoto (Kokturk N *et al.* 2005). Curiosamente, um recente estudo prospectivo de 63 pacientes consecutivos com HAP encontrou uma prevalência de 49% das doenças auto-imunes da tiróide, sugerindo que estas condições podem ser ligadas por uma susceptibilidade imunogenética comum (Chu JW *et al.* 2002).

d. Subgrupo 4

O último subgrupo inclui uma miscelânea de condições. Na obstrução tumoral, o tumor cresce nas artérias pulmonares centrais, causando adicionalmente trombose, o que leva a uma obstrução progressiva das artérias pulmonares proximais e HP. Tais casos devem-se principalmente ao sarcoma da AP, raros mas geralmente rapidamente fatais.

A oclusão da microvasculatura por êmbolos do tumor metastático representa outra causa rara da HP rapidamente progressiva. A maioria dos casos relatados ocorre em associação com carcinoma da mama, pulmão ou gástrico.

Pacientes com fibrose mediastínica podem apresentar HP grave devido à compressão das artérias e veias pulmonares. A etiologia predominante é a histoplasmose, embora a fibrose mediastínica tenha sido relatada com outros organismos fúngicos, tuberculose e em pacientes com sarcoidose (Simonneau G *et al.* 2009).

Por último, a HP tem sido relatada em pacientes em estágio terminal de doença renal mantidos em hemodiálise a longo prazo. A prevalência de HP nessa população de pacientes é estimada em até 40% sendo que, num estudo com 191 pacientes, esta foi a terceira causa mais frequente de HP, 13% da amostra (Fruchter O *et al.* 2008). Há várias explicações possíveis



para o desenvolvimento da HP em pacientes com doença renal terminal. O desequilíbrio hormonal e metabólico associado à doença renal terminal pode levar à constrição vascular pulmonar. A PAP pode também elevar-se devido ao débito cardíaco aumentado (resultante do acesso artério-venoso por si só ou, muitas vezes, associado à anemia concomitante), bem como por sobrecarga de fluidos. Além disso, a disfunção sistólica e diastólica do coração esquerdo são frequentes neste cenário (Fruchter O *et al.* 2008; Simonneau G *et al.* 2009).

- **Etiologia na Criança**

A HtP, um distúrbio raro, é ainda mais raro na infância. Na criança, esta apresenta-se, quase sempre, como HAP, sendo os dois tipos mais comuns a HAP associada a doença congénita (até cerca de 50%) e a HAPI (até cerca de 40%) (Wolf D, 2009; Reis A *et al.* 2010).

Tal como no adulto, uma predisposição genética pode ser encontrada em alguns pacientes. Os defeitos genéticos da via do TGF  $\beta$  são encontrados em 22% dos doentes que desenvolvem HAPI antes dos 6 anos de idade. Em 6% das crianças e adultos com HAP e DCC, podem ser encontradas mutações do BMPR2 (Wolf D, 2009).

A DCC com shunt esquerda-direita é a maior causa de HP na criança. Apesar de se assumir como uma das principais formas de HAP na criança, a hipertensão pulmonar é rara mesmo em pacientes com DCC. Num estudo holandês (registo CONCOR) que incluiu quase 6000 adultos com DCC, a prevalência de HAP foi de 4,2% (Duffels MG *et al.* 2007). A HP shunt dependente pode acompanhar-se de remodelação vascular pulmonar precoce, persistindo uma resistência elevada ao fluxo pulmonar. A descida desta para um décimo da resistência sistémica, esperada durante o primeiro mês de idade, não se verifica e, paulatinamente, instala-se a doença pulmonar, sendo variável a idade de estabelecimento das lesões vasculares irreversíveis (Reis A *et al.* 2010).

Excluindo as cardiopatias congênitas, a HPPRN é a forma mais prevalente de HAP no período neonatal (Reis A *et al.* 2010). A RVP fetal é alta e os pulmões recebem apenas 5% a 10% do débito ventricular direito, sendo o restante fluxo sanguíneo derivado, via canal arterial (CA), até a aorta descendente. O CA normalmente fecha por volta das 24 horas de idade, mas podem permanecer por muitos dias patente em RN com HPPRN (Greenough A *et al.* 2005). Após o nascimento, não há mais placenta, o retorno venoso através da veia cava inferior para o lado direito do coração é reduzido e a pressão atrial direita cai. O fluxo sanguíneo através do ducto venoso também é reduzido fechando passivamente em 3-7 dias após o nascimento. A pressão atrial esquerda aumenta devido ao maior retorno venoso pulmonar e, como a pressão atrial direita caiu, o foramen oval se encerra. A RVP diminui imediatamente após a primeira inspiração, e continua a cair por 3 meses, acompanhando-se de um aumento de 10 vezes no fluxo sanguíneo pulmonar. Isto usualmente resulta na diminuição da PAP, que deve cair para metade dos valores da pressão sistêmica nos primeiros minutos (A PAP é de 60 mmHg no nascimento e cai para cerca de 30 mmHg nas primeiras 24 horas de vida, atingindo valores normais no adulto nos primeiros 3 dias de vida) (Tulloh RMR, 2005; Greenough A *et al.* 2005; Berger S *et al.* 2006).

Em circunstâncias normais, uma queda progressiva da RVP acompanha o aumento imediato da resistência vascular sistêmica (RVS) que ocorre após o nascimento. Ocorre por um curto período, um padrão circulatório transitório, que combina características de ambos os padrões circulatórios, o fetal e do adulto. O declínio da relação RVP/RVS resulta num aumento uniforme do fluxo sanguíneo pulmonar e trocas gasosas no pulmão. A HPPRN resulta da falência da circulação pulmonar fetal em se adaptar a normal circulação pós-natal. Ocorre quando a resistência vascular pulmonar permanece elevada após o nascimento, resultando em aparecimento de shunts direita-esquerda via foramen oval patente ou PCA

(Berger S *et al.* 2006). O processo de transição depende de vários factores. Factores que contribuem para o aumento pós-natal da RVS incluem a remoção da placenta, o aumento de catecolaminas associada com o nascimento e o ambiente frio extra-uterino. Os factores que promovem a diminuição da RVP pós-parto incluem a expansão do pulmão para o volume normal de repouso, o estabelecimento da ventilação alveolar e oxigenação adequadas e a *clearance* eficaz do líquido fetal pulmonar. Condições que interferem com o declínio pós-natal normal da relação RVP /RVS levam à persistência desta circulação transitória resultando em HPPRN.

A HPPRN ocorre principalmente em lactentes de termo, ou em prematuros “tardios” (Levin DL, 1978; Murphy JD *et al.*1981; Geggel RL *et al.*1985; Kumar VH *et al.*2007). São características pré e pós-natal que foram significativamente associadas com HPPRN: índice de Apgar baixo, ruptura pré-termo e prematura de membranas, oligoidrâmnio, corioamnionite, SDR, sépsis, hipotensão arterial sistémica e hipoplasia pulmonar. A elevação da PAP tem sido demonstrada em prematuros com doença das membranas hialinas (Kumar VH *et al.* 2007).

Três tipos de alterações dos vasos pulmonares estão na base desta desordem: o subdesenvolvimento, a malformação e a inadaptação (Levin DL, 1978; Murphy JD *et al.* 1981; Geggel RL *et al.* 1985). No subdesenvolvimento, a área de secção transversal dos vasos pulmonares está reduzida, resultando numa elevação relativamente fixa da RVP. Ocorre na hipoplasia pulmonar associada a uma variedade de condições, nomeadamente HDC, malformação adenomatóide quística do pulmão, agenesia renal, oligoidrâmnio por uropatia obstrutiva, e restrição de crescimento intra-uterino. A malformação ocorre no contexto de um normal desenvolvimento do pulmão, incluindo a ramificação, diferenciação alveolar e número de vasos pulmonares. No entanto, a camada muscular das arteríolas pulmonares e pequenos vasos é anormalmente espessa. A matriz extracelular que envolve os vasos pulmonares

---

também é excessiva. Condições associadas com HPPRN causada por malformação vascular incluem parto pós-termo, contaminação do líquido amniótico por mecónio, síndrome de aspiração de mecónio. Nesses transtornos, a rede vascular pulmonar reage deficientemente a estímulos que normalmente resultariam numa diminuição da RVP, nomeadamente o aumento dos níveis de oxigénio e o estabelecimento da ventilação. Distúrbios que condicionem uma hiperperfusão do pulmão fetal podem também predispor a malformação vascular. Estes incluem o encerramento prematuro do CA (causado por exemplo por AINE's) ou do foramen oval, alta resistência vascular placentária e drenagem venosa pulmonar anómala. O uso de AINE na gravidez está associado com HPPRN, provavelmente devido à constrição do CA no feto induzida por este grupo de fármacos. Casos relatados e estudos epidemiológicos sugerem associação significativa entre a exposição pré-natal a AINE, e a consequente constrição ductal, com a HPPRN. A análise meconial revelou alta prevalência de exposição aos AINE's em bebés que apresentaram HPPRN (Alano MA *et al.* 2001). Na inadaptação, o leito vascular pulmonar é normalmente desenvolvido. No entanto, condições perinatais adversas causam vasoconstrição activa, interferindo com a normal queda da RVP pós-natal. Estas condições incluem baixo APGAR, doenças do parênquima pulmonar e as infecções bacterianas, especialmente as causadas por estreptococos do grupo B. O mecanismo através do qual o estreptococo aumenta a RVP prende-se com a activação dos mediadores vasoactivos induzida pelas componentes fosfolipídicos presentes na bactéria (Curtis J *et al.* A 2003).

O síndrome de aspiração meconial (cerca de 50%) e a sépsis e/ou pneumonia (cerca de 20%) são as associações mais frequentemente encontradas nesta entidade. O síndrome de dificuldade respiratória, de várias causas, e a asfixia perinatal contribuem com 10% para a HPPRN. Contudo, em cerca de 20% dos casos não é possível identificar qualquer associação (HPPRN “idiopática”) (Chambers CD *et al.* Med 2006; Källén B *et al.* 2008).

Exposição *in útero* aos ISRS tem sido associado a um maior risco de HPPRN quando comparado com latentes não expostos. Um estudo estima que esse risco pode ser até cerca de 6 vezes superior (Chambers CD *et al.* Med 2006), sendo o risco maior se a exposição ocorrer tarde na gestação (RN > 34 semanas de gestação) (Källén B *et al.* 2008).

Crianças com SD apresentam risco aumentado para desenvolver HtP. Isto pode dever-se a vários factores, incluindo a presença de DCC, obstrução crónica das VAS ou desenvolvimento anormal da vascularização pulmonar, frequentes nesta síndrome. Adicionalmente, os pacientes com SD e DCC parecem desenvolver HtP a um ritmo mais rápido e mais frequentemente apresentam doença persistente após a cirurgia cardíaca quando em comparação com pacientes não-SD mas com defeitos congénitos semelhantes. Este facto indicia que pode haver algo intrinsecamente relacionado com a SD que coloca estes pacientes com risco aumentado para a hipertensão pulmonar neonatal. Um estudo recente mostrou que os pacientes com SD podem ter uma produção anormal de NO mas responder apropriadamente ao NO exógeno administrado na circulação periférica. Outro estudo documentou uma menor vasodilatação na resposta ao NO em doentes com SD por oposição ao grupo controlo. Por conseguinte, factores genéticos nesta população podem contribuir para o aumento da incidência de HPPRN neste grupo. Polimorfismos genéticos recentemente descritos têm sido associados com a produção anormal de NO e aumento do risco de hipertensão sistémica e pulmonar na população em geral (Cua CL *et al.* 2007).

## VIII. CLINICA

Os achados clínicos da HtP são inespecíficos e podem ser pouco elucidativos em doentes com HtP causada por uma doença subjacente, dado que as manifestações da doença de base frequentemente obscurecem os sinais da HtP. O diagnóstico exige, por isso, um baixo

---

limiar de suspeita e uma abordagem sistematizada das manifestações clínicas. Na HP devida a doença cardíaca ou pulmonar (grupo 2 e 3), a clínica é dominada pela patologia de base. Na HAP a suspeita é eminentemente clínica e baseia-se na conjugação de sinais e sintomas (fadiga, dispneia, angina, síncope ou pré-síncope com o esforço), sobretudo quando em contexto de doença potencialmente associado a HAP e na ausência de patologia cardíaca esquerda ou pulmonar que, por si mesmas, justifiquem a clínica ((Rubin LJ, 1997; Reis A *et al.* 2010).

A maioria dos pacientes inicialmente apresenta dispneia de esforço, letargia e astenia, decorrendo da incapacidade para aumentar o débito cardíaco na resposta ao esforço (Van Loon RL *et al.* 2009). O sintoma mais precoce na maioria dos casos de HAPI é a dispneia de esforço inespecífica, que surge gradualmente e é frequentemente atribuída a falta de condicionamento físico, sendo por isso o seu diagnóstico geralmente atrasado, às vezes por mais de dois anos após o início dos sintomas (Rubin LJ, 1997; Gaine SP *et al.* 1998).

Sintomas menos frequentes podem surgir, incluindo tosse, hemoptise e rouquidão (Síndrome de Ortner's) devido a compressão do nervo recorrente esquerdo pela dilatação da AP (Gaine SP *et al.* 1998). O fenómeno de Raynaud's, que está associado a um pior prognóstico, ocorre em 10% dos pacientes com HAPI, 95% dos quais mulheres (Rich S *et al.* 1987).

Há medida que HtP progride e a falência ventricular direita se instala, angina, síncope e edemas periféricos podem ocorrer. A angina reflecte hipoperfusão miocárdica causada por sobrecarga do ventrículo direito e aumento das necessidades de oxigénio. Em alguns casos, pode ser secundária a compressão dinâmica do tronco da coronária esquerda por uma AP dilatada, sobretudo quando o diâmetro desta é superior a 40mm. A congestão hepática

passiva, por insuficiência ventricular direita, pode causar anorexia e dor no hipocôndrio direito (Reis A *et al.* 2010).

Os sinais encontrados dependerão da severidade da doença (Gaine SP *et al.* 1998). Os achados iniciais na HtP são usualmente o aumento da intensidade do componente pulmonar do segundo som cardíaco (S2), que pode até tornar-se palpável. O S2 pode desdobrar-se ligeiramente ou ser único em pacientes com HtP mas com função ventricular direita preservada. Com o desenvolvimento de falência ventricular direita ou bloqueio de ramo direito, o desdobramento de S2 torna-se progressivamente mais amplo. Pode aparecer um sopro de ejeção sistólico ou, na doença avançada, um sopro diastólico de regurgitação pulmonar. O aparecimento de um S4 ventricular direito e de *lift* para-esternal esquerdo ou sub-xifoideu, traduz o desenvolvimento de hipertrofia ventricular direita. A falência ventricular direita leva a hipertensão venosa sistêmica que se manifesta por distensão venosa jugular patológica com elevação da PVJ, hepatomegália, pulsatilidade hepática, edemas periféricos e ascite (Reis A *et al.* 2010). Alguns pacientes com HP severa devido a DPOC podem desenvolver edema mesmo na ausência de insuficiência ventricular direita. Podem ainda estar presentes um sopro de regurgitação tricúspide (RT) e um S3 ventricular direito. A cianose central só surge nas fases avançadas da doença, excepto na HAP associada a shunt sistémico-pulmonar, onde pode aparecer precocemente (Reis A *et al.* 2010).

Achados ao exame físico podem sugerir presença doença sistêmica associada a HP. Telangiectasia cutânea e esclerodactilia são sinais de esclerodermia. Hipertensão sistêmica pode sugerir AOS ou disfunção diastólica do VE. Baqueteamento digital não é específico de HtP, podendo ser causado por doença cardíaca congênita, doença pulmonar ou hepática (Gaine SP *et al.* 1998).

Na criança, a sintomatologia de apresentação da HtP é muito variável, dependendo da severidade e idade de apresentação (Van Loon RL *et al.* 2009). No lactente, são sinais de alerta: a falta de apetite com má progressão ponderal, taquicardia e taquipneia com hipersudorese e irritabilidade, ocasionalmente, há choro com espasmo e cianose. Em crianças mais velhas, na ausência de cardiopatia ou doença conhecida *ab initio*, deve suspeitar-se de HtP na presença de cansaço fácil para esforços anteriormente bem tolerados, síncope ou dispneia relacionados com a actividade física. Na puberdade e adolescência, pode ocorrer síncope (50% dos casos), angina e/ou palpitações com esforço, relacionáveis com isquémia ventricular direita. O intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico é geralmente mais curto, que no adulto (Reis A *et al.* 2010). Síncope como um sinal inicial de apresentação é bastante frequente, indicando um diagnóstico tardio, ou seja, num nível avançado da doença em pacientes com graves elevações da pressão arterial pulmonar. Síncope está geralmente relacionada com o exercício, mas pode ocorrer no despertar matinal se existe dessaturação nocturna. Sinais de insuficiência cardíaca direita como apresentação são raros (Wolf D, 2009).

Ao exame físico, ao contrário do adulto, a presença de hepatomegália, precede o aparecimento de edema dos membros inferiores ou do ingurgitamento jugular (Reis A *et al.* 2010). Pacientes com shunts esquerda-direita congénitos e HAP irreversível apresentam um curso clínico estável com uma progressão lenta. A maioria dos pacientes não tem queixas sintomáticas relevantes por um longo período, provavelmente porque aprenderam a lidar com seu transtorno durante toda a vida. No entanto, os pacientes com SE têm a pior tolerância ao exercício de todos os pacientes com DCC. Todavia o seu nível de exercício é limitado pelo aumento da cianose, mais marcada que nas outras situações de HtP, antes de outros sintomas cardíacos se tornarem proeminentes (Wolf D, 2009).



Pacientes com SE sofrem da doença de múltiplos órgãos: os pacientes correm o risco de insuficiência renal, hiperuricémia e cálculos biliares. Sintomas neurológicos também são comuns, devendo-se, principalmente, à eritrocitose secundária e hiperviscosidade sanguínea. Cefaleias, distúrbios visuais, mialgias, parestesias das extremidades são os mais frequentes. Acidentes vasculares cerebrais são o resultado de embolia paradoxal e devem ser excluídas em todos os eventos neurológicos súbitos. Hemoptise é encontrada em 20% dos pacientes e pode ser alarmante, mas não é letal quando adequadamente tratada. Trombose pulmonar é encontrada em 30% a 70% dos pacientes, dependendo da severidade da doença (Wolf D, 2009).

RN com HPPRN apresentam cianose mas problemas respiratórios relativamente leves até 12 horas após o nascimento. Na HPPRN secundária apresentam, além disso, características da condição subjacente (Lang IM *et al.* 2004; Greenough A *et al.* 2005).

Na AOS, normalmente a criança ronca alto com pausas apneicas, sudorese e inquietação noturna. A sonolência matinal é fisiológica em adolescentes, mas não em crianças pequenas: os professores podem apresentar comentários sobre falta de concentração no início do dia. As cefaleias matinais são incomuns na infância (Fagondes SC *et al.* 2010).

## **IX. DIAGNÓSTICO**

### **Abordagem diagnóstica Recomendada**

A suspeita de HtP pode ocorrer pela presença de dispneia de esforço ou outras manifestações clínicas, todavia, o diagnóstico clínico é difícil e muitas vezes alcançado tardiamente no curso da doença (Gaine SP *et al.* 1998; Lang IM *et al.* 2004). Alternativamente, pode-se suspeitar, com base em anomalias detectadas nos testes de diagnóstico de rotina, como a radiografia do tórax (RxT) e o electrocardiograma (ECG).

Independentemente de como a suspeita de HtP surge, os testes complementares de diagnóstico são fundamentais para confirmar a presença, determinar a gravidade e identificar as suas causas (ver o Algoritmo, Figura 1). Geralmente a avaliação diagnóstica começa com um ecocardiograma.

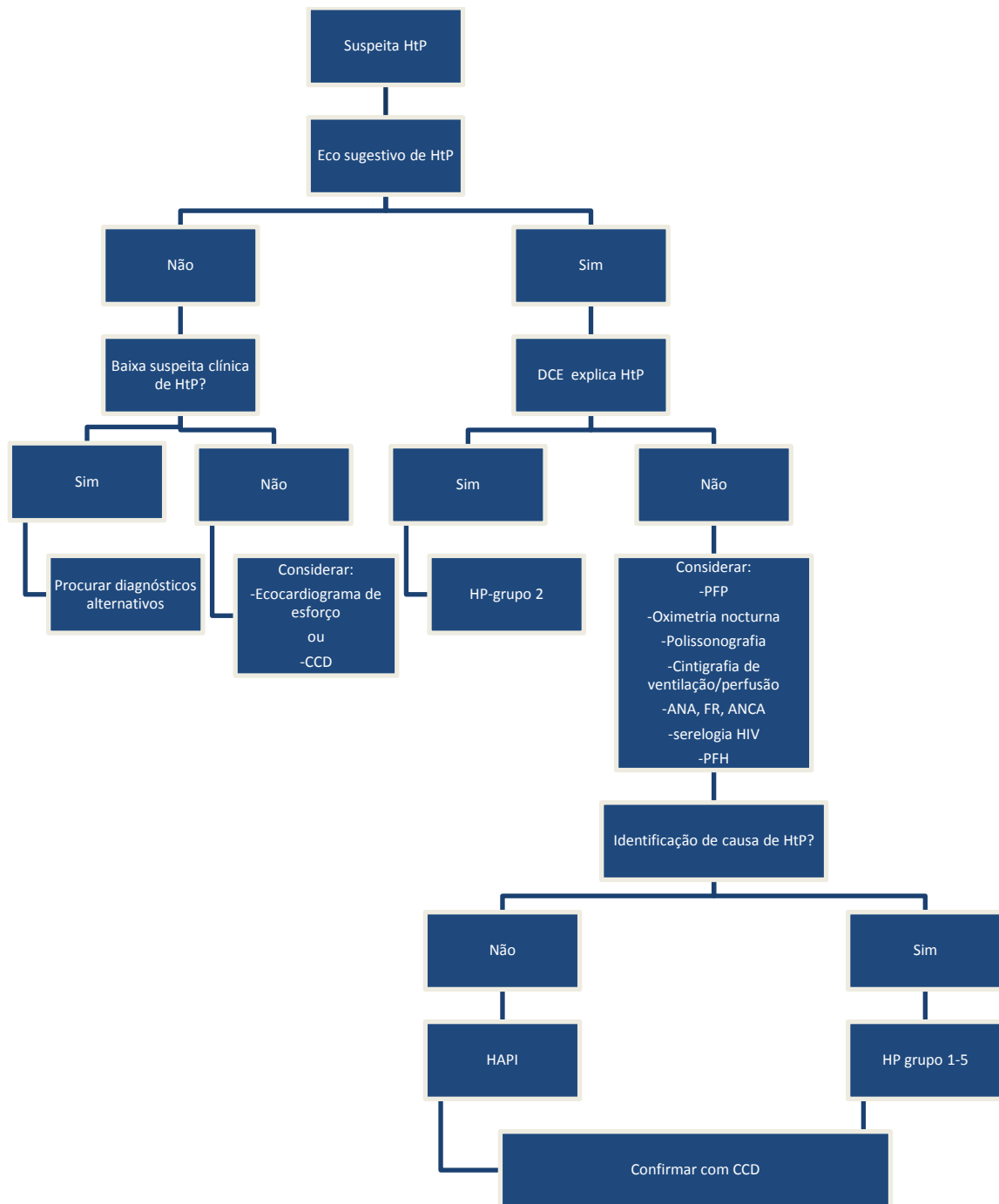


Figura 1 - Algoritmo para a investigação de suspeita de HtP. Adaptada de McLaughlin VV *et al.* (2009).

- Ecocardiograma sugestivo de hipertensão pulmonar

Pacientes cuja doença cardíaca detectada no eco é suficiente para explicar o grau de HtP estimado, não necessitam de mais testes de diagnóstico. No entanto, deve ser considerado o teste de esforço para determinar a gravidade funcional da doença, e a avaliação hemodinâmica invasiva completa.

Pacientes sem doença cardíaca esquerda, ou cuja doença do coração esquerdo parece insuficiente para explicar o grau de HtP estimado, e os pacientes em quem uma segunda etiologia é suspeita, devem ser submetidos a avaliação diagnóstica adicional. A sequência em que os testes são realizados é determinada pela história clínica e exame físico do paciente. Os testes podem incluir provas de função pulmonar (PFP), cintigrafia de ventilação-perfusão, oximetria nocturna, polissonografia ou testes laboratoriais (serologias auto-imunes, serologia para VIH, provas de função hepática (PFH)) (McLaughlin VV *et al.* 2009).

- Ecocardiograma não é sugestivo de hipertensão pulmonar

Os médicos devem ser guiados pela suspeita clínica, quando o ecocardiograma não é sugestivo de HtP. Avaliação diagnóstica dos sintomas do paciente deve ser direccionada para a elaboração de diagnósticos alternativos, caso a suspeita clínica de HtP seja baixa. Alternativamente, a ecocardiografia de esforço ou o CCD deve ser realizado se a suspeita clínica de HP é elevada (McLaughlin VV *et al.* 2009).

### **Abordagem diagnóstica Recomendada na Criança**

A abordagem da criança com suspeita de HtP é semelhante à dos pacientes adultos. O seu objectivo, tal como em pacientes adultos, é encontrar patologias subjacentes ou, por exclusão, classificar como HAPI (Gorenflo M *et al.* 2003). Nos lactentes e crianças muito pequenas, os meios habitualmente disponíveis para o seguimento são a clínica, a ecografia

associada ao doppler (eco-Doppler) e o peptídeo atrial natriurético tipo B (BNP), já que o Teste de caminhada 6 minutos (TC6) e os estudos invasivos não são possíveis de executar (Reis A *et al.* 2010).

### **Radiografia do Tórax e Electrocardiograma**

A Radiografia do tórax (RxT) e o electrocardiograma (ECG) são anormais em 80-90% dos casos e podem reforçar a suspeita clínica (Rich S *et al.* 1987; Bossone E *et al.* 2002)

Os achados clássicos na RxT são o alargamento das áreas correspondentes às artérias pulmonares centrais e o atenuamento da rede vascular periférica, resultando em campos pulmonares oligoémicos. O alargamento ventricular direito (diminuição do espaço retrosternal, nas incidências de perfil) e dilatação da AD (alargamento do bordo direito da silhueta cardíaca) podem também ser vistos. Ocasionalmente, uma causa subjacente e até então desconhecida de HP pode ser reconhecida. As alterações radiológicas descritas, embora específicas, são pouco sensíveis. A sua ausência não exclui a presença de HtP e a sua presença não se correlaciona com gravidade ou prognóstico (Lupi E *et al.* 1975; Reis A *et al.* 2010).

O ECG pode demonstrar sinais de hipertrofia ou sobrecarga do VD. Estes incluem desvio direito do eixo cardíaco, razão onda R/S maior que 1cm em V1, bloqueio completo ou incompleto do ramo direito ou aumento da amplitude da onda P em DII (P pulmonar) pelo alargamento da AD. A presença destas alterações obriga à exclusão HtP. A maioria dos achados electrocardiográficos são específicos mas não sensíveis para a detecção de patologia ventricular direita (Reis A *et al.* 2010). A sensibilidade (55%) e especificidade (70%) do ECG são insuficientes para o recomendar como método de rastreio (Rich S *et al.* 1987). Independentemente do seu baixo valor diagnóstico, segundo Bossone E. *et al.* (2002), o ECG

pode ter valor prognóstico, sendo que a presença de sinais de dilatação auricular direita ( $P \geq 0,25\text{mV}$ ) aumenta em 2,8 vezes o risco de morte aos 6 anos. À semelhança das alterações na RxT, as alterações no ECG não determinam a severidade da doença.

Na criança, embora o ECG e a RxT sejam anormais na maioria dos doentes, o eco-doppler cardíaco transtorácico é o exame fundamental, dado a DCC ser a principal causa de HtP nesta idade (Reis A *et al.* 2010).

### **Ecocardiograma**

O ecocardiograma transtorácico é o exame complementar de diagnóstico de eleição para a detecção de HtP. É um exame não invasivo, de fácil realização, reproduzível e pouco incómodo para o doente. Permite estimar a PSAP, avaliar o tamanho das cavidades cardíacas, estudar a função ventricular e caracterizar situações que cursam com elevação das pressões nas cavidades direitas (patologia valvular, doenças miocárdica e pericárdica primárias e DCC). A estimativa da PSAP é realizada pela associação ao doppler (Eco-Doppler). Esta técnica tira partido da RT, presente em cerca de 75% dos doentes com HtP. A velocidade máxima do jacto de RT é registada e a PASP é então calculada através da estimativa do gradiente de pressão entre o VD e da AD utilizando a equação modificada de Bernoulli (Reis A *et al.* 2010). A pressão diastólica arterial pulmonar (PDAP) pode, de modo análogo, ser estimada, usando a velocidade máxima do jacto de regurgitação pulmonar. No entanto, quando comparado directamente nos mesmos pacientes, o cálculo da PAP com base na estimativa da PDAP foi menos preciso do que aquele baseado na estimativa da PSAP (Habib G *et al.* 2010). Por esse facto, na prática é preferida a estimação da PSAP.

A utilidade do eco-doppler está limitada quando um adequado jacto de RT não pode ser identificado. Outro dos problemas com diagnóstico não invasivo da HtP é que fornece, na

maioria dos casos, uma estimativa da PSAP em vez de PAPm, critério em que a definição da HtP é realmente baseado. Usando este método, vários investigadores demonstraram que há uma forte correlação entre a PSAP estimada por eco-doppler e por CCD (Berger M *et al.* 1985; Currie PJ *et al.* 1985; Ghio S *et al.* 2001; Chaouat A *et al.* 2008). Todavia, a exactidão do eco-doppler foi posta em causa em determinados estudos e contextos clínicos (Arcasoy SM *et al.* 2003; Fisher MR *et al.* 2007; Fisher MR *et al.* 2009). O Eco-doppler pode ser enganador especialmente quando o jacto de RT é sobre estimado. Isto foi ilustrado num estudo de 65 pacientes com vários tipos de HtP. A PAPm estimada por eco-doppler foi pelo menos 10mmHg superior ou inferior à obtida através da cateterização em 48 % dos pacientes e, em muitos casos, a diferença na PAP determinada pelas duas modalidades foi significativamente maior que 10 mmHg. A sobre ou subestimação da PAPm ocorreu com frequência semelhante, todavia a magnitude da sobrestimação foi maior (Fisher MR *et al.* 2009). Esta sobrestimação ocorre principalmente quando as pressões reais são normais ou apenas levemente elevadas. Em especial, descobertas na "zona cinzenta" (ou seja, PSAP estimada pelo eco-doppler variando entre 35 e 50 mmHg, devem ser interpretados com cautela, pois o CCD não confirma a presença de HtP em até 50% dos casos) (Arcasoy SM *et al.* 2003; Fisher MR *et al.* 2007). O estudo reforça a ideia que deverá haver um baixo limiar de suspeita de HtP para avaliar por CCD, não devendo o tratamento ser instituído com base em dados ecocardiográficos isolados, isto é, sem confirmação por medidas invasivas.

O diagnóstico não invasivo da HtP é tentador, mas arriscado, tendo em conta as limitações discutidas. Recentes orientações para a prática clínica têm sugerido que as conclusões ecocardiográficas devem ser limitadas à atribuição do grau de probabilidade de HtP ao invés da sua confirmação ou exclusão (Tabela V). Paralelamente, critérios propostos, referem que a presença ou ausência de sinais ecocardiográficos sugestivos, tal como os da

---

sobrecarga do VD, representam também factores decisivos na determinação da probabilidade de HtP. Na sua presença, o diagnóstico de HtP deve ser considerado possível, ainda que a estimativa da PSAP esteja dentro do intervalo normal (Habib G *et al.* 2010).

**Tabela V - Critérios ecocardiográficos e correspondente nível de probabilidade de HtP**

Velocidade Máxima jacto RT (m/s)	PSAP estimada* (mmHg)	Presença de outros sinais de HtP	Grau de probabilidade de HtP
≤2.8	≤36	Não	Improvável
≤2.8	≤36	Sim	Possível
2.9-3.4	37-50	Não	Possível
>3.4	>50	Sim / Não	Provável

\*PSAP estimada por eco-doppler baseada pelo método do jacto tricúspide (pressão atrial direita considerada 5 mmHg)

Adaptada de Habib G *et al.*, 2010

Pressões cronicamente elevadas na circulação pulmonar causam sobrecarga do VD condicionando dilatação das cavidades direitas, hipertrofia ventricular direita e, posteriormente, disfunção ventricular direita. O septo interventricular (SIV) pode apresentar-se aplanado, com movimento anormal ou hipertrofiado (com uma relação SIV/parede posterior >1). O abaulamento paradoxal do SIV para o ventrículo esquerdo (VE) durante a sístole por hipertrofia da parede livre do VD e trabéculas pode estar presente. O VE adquire uma forma em D, com redução dos volumes diastólicos e sistólicos, mas com função sistólica global preservada. À medida que a insuficiência ventricular direita se instala ocorre dilatação e hipocinesia, achatamento do septo, dilatação da AD e insuficiência tricúspide. A RT não ocorre devido a uma anormalidade intrínseca da válvula tricúspide, é uma manifestação secundária à dilatação do anel da válvula e VD. Outros achados associados com HtP são a insuficiência da válvula pulmonar e o encerramento mesossistólico desta. A presença de derrame pericárdico é consequência da deficiente drenagem linfática causada pelo aumento das pressões nas cavidades direitas. O prolapso da válvula mitral está relacionado com a

redução do tamanho do VE. Os folhetos da válvula mitral podem apresentar alterações morfológicas (espessamento ou calcificação), na HAP associada a DTC.

O número significativo de falsos positivos obriga a confirmação do diagnóstico por CCD, não obstante, apesar das suas limitações, o eco-doppler detecta HtP com maior precisão do que a história clínica e o exame físico (Berger M *et al.* 1985; Himmelman RB *et al.* 1988).

### **Cateterismo cardíaco**

O CCD é obrigatório para a confirmação de HtP. Este faculto um conjunto de parâmetros hemodinâmicos indispensáveis para o diagnóstico etiológico, estratificação da gravidade, definição do prognóstico e decisão terapêutica. É ainda útil na identificação, caracterização e decisão terapêutica dos shunts sistémico-pulmonares e na distinção dos pacientes que se incluem no grupo 2 HP (porque permite distinguir entre hipertensão arterial e venosa pulmonar) (Oudiz RJ *et al.* 2005).

Pacientes do grupo 2 têm uma PECP  $\geq 15$  mmHg, medida por CCD. No entanto, o valor da PECP, isolado não é suficiente para diagnosticar definitivamente como pertencente a este grupo, uma vez que, razões várias, de ordem técnica ou clínica, podem levar a resultados incorrectos, com obtenção de PECP falsamente elevada. Na impossibilidade de obter uma PECP fiável deve ser avaliada a pressão telediastólica do VE por cateterismo esquerdo (Reis A *et al.* 2010). Numa análise retrospectiva dos dados hemodinâmicos de 3926 pacientes com HP que realizaram em simultâneo e cateterismo cardíaco esquerdo e direito (Halpern SD *et al.* 2009), em 15% dos pacientes foi feito o diagnóstico incorrecto, tendo como base uma PECP falsamente elevada. Em doentes com disfunção VE e suspeita de HP venosa por patologia do coração esquerdo, nomeadamente nos já medicados e controlados, com PECP no limite do



normal, deve ser feito teste de sobrecarga hídrica com soro salino (500cc) e reavaliação da PECP (Reis A *et al.* 2010).

Caracterização de Shunts sistémico-pulmonares deve ser sempre considerada na programação do estudo hemodinâmico, especialmente se não foi realizado ecocardiograma transtorácico com contraste ou transesofágico. A avaliação hemodinâmica deve incluir colheitas de sangue para estudo da Saturação de O<sub>2</sub>.

O CCD deve ser complementado com um teste de vasoreactividade aguda (TVRA) em todos os doentes com HAP. Quando está aumentada ou há suspeita clínica de DVOP ou HCP, deve ser bem ponderada a sua realização, pelo risco de desencadear um edema agudo do pulmão. Os fármacos mais utilizados no TVRA são o ON inalado, o *epoprostenol* e a *adenosina* intravenosos. O *iloprost* inalado, embora menos referido na literatura, vem sendo cada vez mais utilizado e está incluído na lista de fármacos recomendados para o TVRA nas orientações saídas do 4º simpósio mundial. O TVRA é considerado positivo quando há uma queda da PAPm >10 mmHg e para valores absolutos < 40 mmHg, desde que não haja diminuição do débito cardíaco. Também na criança é imprescindível a realização de um cateterismo direito e esquerdo com angiografia, para estabelecer o diagnóstico, grau de gravidade e prognóstico da HtP infantil. Sendo fundamental e indispensável permite ainda seleccionar o eventual tratamento, em função do teste de vasorreactividade aguda “responder” *versus* “não-responder”. O TVRA, a ser realizado durante o cateterismo diagnóstico, recorria classicamente à inalação de 100% de oxigénio durante 10 minutos. Este deve ser substituído pelo uso concomitante de vasodilatadores de curta duração de acção como o NO inalado, *adenosina* ou *epoprostenol* (PGI<sub>2</sub> sintética) intravenosos. Por dificuldades logísticas (não há *epoprostenol* disponível em Portugal) o uso de *iloprost*, quer inalado quer endovenoso, é uma alternativa aceitável. É considerado positivo se for

---

conseguida uma redução de 20% na pressão arterial média e resistências pulmonares basais, ou então, uma redução de 10mmHg ou menos na PAPm, para valores absolutos inferiores a 40 mmHg, desde que o débito cardíaco se mantenha ou aumente. Embora não se disponha ainda de variáveis predictoras de uma resposta, aceita-se que a positividade é tanto mais provável, quanto mais jovem for a criança (Reis A *et al.* 2010).

Deve ser realizado CCD, para confirmação, quando se detecta por eco-doppler uma PSAP > 50 mmHg. Em doentes com PSAP > 35mmHg e ≤ 50 mmHg, a realização de CCD deverá ser ponderada consoante a idade, suspeita clínica e comorbilidades (Reis A *et al.* 2010).

A realização e interpretação do estudo hemodinâmico com exercício são controversas, pela ausência de consenso quanto às modalidades e protocolos de exercício. Pode ser útil no estudo de doentes com HP borderline e em populações em risco (Oudiz RJ *et al.* 2005).

Quando realizado em centros experientes, tem morbidade e mortalidade muito baixas, 0,3% e 0,05% respectivamente. Em crianças, acarreta um risco e mortalidade aumentados, só devendo, de igual forma, ser realizado em centros experientes (Oudiz RJ *et al.* 2005; Wolf D, 2009).

### **Estudo funcional: Teste de esforço**

Teste de esforço é mais comumente realizado através do TC6 ou da prova de esforço cardíaco-pulmonar. O teste de esforço durante a avaliação diagnóstica da HtP serve vários propósitos: despiste de diagnósticos alternativos para os sintomas do paciente; detecção de HtP induzida por exercício; determinação da classe funcional do paciente; estabelecimento de um valor base do paciente, a partir do qual a resposta à terapia pode ser monitorizada; fornecimento de informações de prognósticas. O TC6, preferível à prova de esforço cardíaco-

---

pulmonar, é uma simples medida de tolerância ao exercício que se vem tornando amplamente aceite. É indicado para caminhar, e não correr, ao longo de uma linha marcada com distância conhecida por um tempo máximo de 6 minutos. O teste tem limitações, pois a criança geralmente não é monitorizada durante o teste, que é subjectivo e afectado pela cooperação do paciente, por isso, não é recomendado para menores de 7 anos de idade (Gorenflo M *et al.* 2003). Para crianças cuja tenra idade impossibilita a realização TC6M poderá ser aplicada a classificação desenvolvida por Ross e seus colegas (Ross *et al.* 1992). A Prova de Esforço Córdio-pulmonar é tecnicamente mais complexa, podendo ser útil em doentes caracterizados funcionalmente na classe I ou II, nos quais o TC6 não é tão informativo (Rich S, 1998).

### **Investigação etiológica**

Detectada e confirmada a HtP, é fundamental ter um diagnóstico etiológico antes da instituição de qualquer terapêutica, a caracterização etiológica irá determinar o tratamento apropriado. Deve ter sempre em consideração o quadro clínico do doente, a frequência das patologias associadas, a disponibilidade dos exames recomendados e a experiência na sua execução e interpretação. Quanto aos meios auxiliares para o diagnóstico, nomeadamente quanto aos métodos invasivos e técnicas que exigem equipamentos adequados e experiência de execução e interpretação, deve sempre ser ponderada a sua realização em centros adequadamente equipados e com experiência comprovada.

Devem ser sempre pesquisados e valorizados os sinais e sintomas de doenças potencialmente associadas a HtP, que devem servir de guia para a investigação (Algoritmo de investigação etiológica, Figura 2).

O ecocardiograma, decisivo na detecção da HtP, permite documentar a presença de DCE, patologia valvular ou pericárdica. Deve ser complementado com injeção de contraste

para despiste de shunts sistémico-pulmonares. Na maioria das situações, é necessário realizar o eco transesofágico para melhor caracterização do defeito intracardíaco. Na presença de shunt, a caracterização hemodinâmica é também fundamental para melhor definição do shunt e avaliação das pressões e resistências, dados necessários para definir a atitude terapêutica, nomeadamente a oportunidade para cirurgia de correcção.

A exclusão de HP associada a doença pulmonar e/ou hipoxemia implica estudo por imagem (RxT, complementado, se necessário, por TC) e PFR com gasometria do sangue arterial e capacidade de difusão do CO (DLco). Na suspeita de DIP a TC deve ser realizada com técnica de alta resolução. Os doentes com suspeita de síndromes de hipoventilação alveolar devem ser submetidos a estudo do sono. O método diagnóstico de escolha para DRS depende do contexto. Apesar de estudos mais detalhados serem necessários em outros contextos, parece altamente improvável que DRS possam causar HP grave diurna na ausência de hipoxemia nocturna (Bush A, 2000). Assim, a dessaturação da oxihemoglobina durante a noite poderia ser identificado por oximetria nocturna, todavia, este não é um teste de diagnóstico aceitável para os DRS. A Polissonografia é o gold standard dos testes diagnósticos para os DRS. Esta deve ser realizada quando a suspeita clínica é elevada, ou os resultados da oximetria nocturna são discordantes da expectativa clínica (AARC-APT, 1995; Epstein LJ *et al.* 2009; Bush A, 2000).

A HPTEC é uma situação frequente e potencialmente curável pelo que deve ser considerada em todos os doentes com HtP. Ao contrário dos pacientes adultos, por ser uma causa rara de HtP em crianças, a HPTEC não faz parte do rastreamento de rotina em crianças (Wolf D, 2009). A cintigrafia pulmonar de ventilação/perfusão tem sensibilidade e especificidade elevadas (> 90%) para o diagnóstico de HPTEC e um exame normal exclui o diagnóstico. Com cintigrafia sugestiva ou quando subsiste alta suspeita clínica de TEP

---

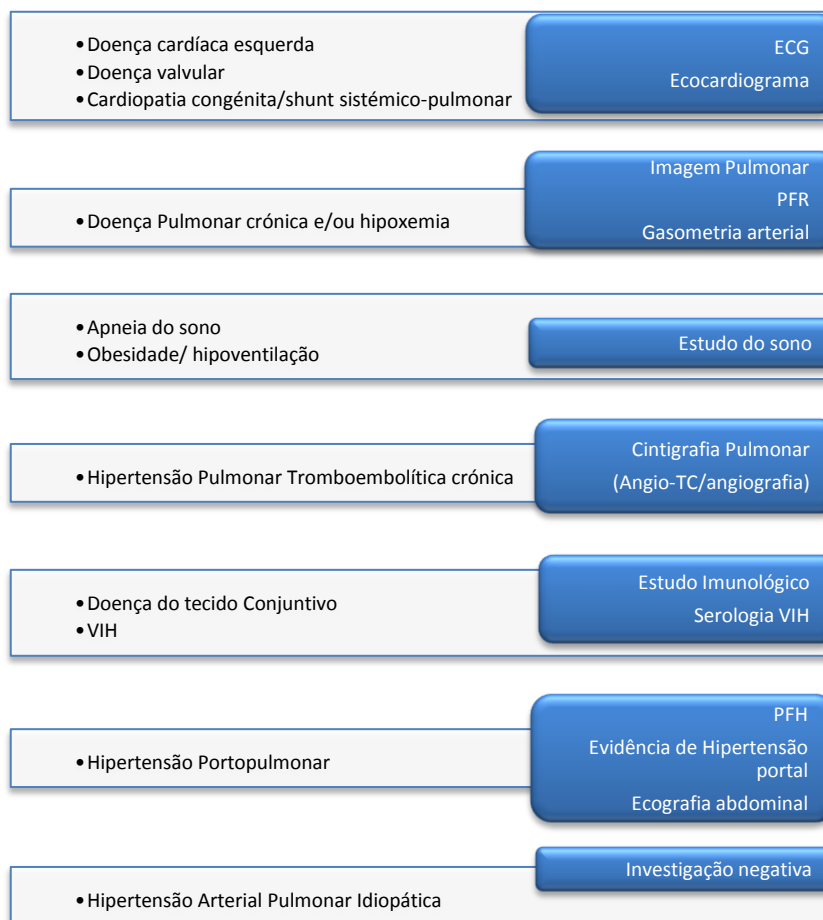
crónica, deve ser realizada Angio-TC para melhor definição anatómica e avaliação da extensão da doença. Apesar dos avanços técnicos conseguidos com a TC, continua a ser recomendado estudo com angiografia pulmonar clássica nos doentes com HPTEC, para uma boa caracterização anatómica e decisão terapêutica. Na HPTEC por tromboembolia idiopática deve ser feito despiste de trombofilia que deve incluir anticorpos anti-cardiolipina, anti-fosfolípidos e anticoagulante lúpico.

Testes laboratoriais realizados na avaliação diagnóstica da HtP incluem: Serologia para HIV – para despistar HAP associada a HIV; Testes função hepática – para despistar HTPP; ANA, factor reumatóide, ANCA – para despistar HAP associada a DTC. Uma investigação clínica apropriada, estudos de laboratório à procura de evidências de anemia hemolítica crónica ou Shistosomíase devem ser incluídos. A HtP é frequente na ES e resultar de várias causas, nomeadamente de doença cardíaca esquerda e doença intersticial pulmonar, pelo que devem ser seleccionados os exames adequados para a sua caracterização (CCD, estudo de imagem e função respiratória). Cerca de 0,5% dos doentes com infecção pelo VIH desenvolvem HAP, todavia, devem ser consideradas outras causas de HtP frequentemente presentes neste grupo de doentes (doença respiratória crónica e tromboembolismo pulmonar). A prevalência da HtP nos doentes com doença hepática crónica submetidos a transplante hepático ronda os 4%. A história clínica e a ecografia abdominal são importantes para a confirmação da doença hepática e da hipertensão portal. O eco-doppler abdominal pode ajudar na diferenciação entre hipertensão portal passiva, secundária a falência cardíaca direita, e hipertensão portal associada a cirrose hepática ou trombose portal.

Deve fazer-se uma pesquisa sistemática de possíveis anomalias no decurso da gravidez e período neonatal, se o parto foi prematuro, se houve atraso de crescimento intra-uterino e despistar HDC ou doença pulmonar crónica.

Outras causas raras de HtP (doença tiroideia, hepática, sarcoidose) devem ser equacionadas na avaliação clínica e complementar inicial do doente, sempre perante um contexto clínico apropriado (Reis *et al.* 2010).

Figura 2 – Algoritmo de investigação etiológica (Adaptado de Reis A *et al.* 2010)



### Biomarcadores

Os biomarcadores associados à HtP são um importante instrumento de avaliação e monitorização da disfunção ventricular direita e, quando conjugados com os dados clínicos, podem evitar o uso de testes mais complexos e dispendiosos. O ácido úrico é um produto final da degradação das purinas e o seu nível traduz o grau de alteração do metabolismo oxidativo

nos tecidos periféricos sujeitos a isquemia. Níveis elevados de ácido úrico no doente com HtP correlacionam-se com curta sobrevivência. Porém, a sua concentração reflecte, também, outras alterações, daí a sua pouca utilidade. O BNP e a sua pró-hormona precursora (NT-proBNP), são factores independentes de prognóstico de mortalidade e correlacionam-se com a progressão da doença e resposta ao tratamento. São libertados a partir do miocárdio dos ventrículos, quando este é estirado. Valores de BNP <180pg/ml associam-se a um claro aumento da sobrevida. Os níveis de ambos os biomarcadores são dependentes da idade, sexo, taxa de filtração glomerular e obesidade. Crescente evidência sugere que o NT-proBNP e BNP são úteis no diagnóstico de IC. Postulou-se que o doseamento de qualquer dos peptídeos pudesse ser útil no diagnóstico de HtP, já que insuficiência cardíaca direita muitas vezes a complica (Reis *et al.* 2010).

Os dados preliminares parecem promissores, todavia a exactidão diminui quando existe disfunção renal. A determinação da concentração de NT-proBNP e BNP não deve ser utilizado na rotina de avaliação diagnóstica dos pacientes com suspeita de HtP até que o seu valor seja confirmado em estudos prospectivos maiores.

## **X. Conclusão**

Denota-se uma certa promiscuidade no que diz respeito à aplicação da nomenclatura da DVP.

Na criança, exceptuando o RN e o lactente, a HtP é definida por uma PAPm  $\geq 25$  mmHg em repouso, critério também válido no adulto. A definição de HtP com o exercício, como PAPm superior a 30 mmHg no CCD, não tem suporte na literatura publicada já que indivíduos normais podem atingir valores superiores aos referidos durante o exercício. Todavia, em pacientes com hemodinâmica normal em repouso pode ser observado hipertensão pulmonar sintomática durante o exercício em uma fase mais precoce da doença.

Mais estudos são necessários para definir um valor “*cut-off*” que permita diferenciar entre a hemodinâmica normal e anormal durante o exercício.

A HtP deve ser caracterizada quanto à etiologia ou doença associada, segundo a classificação de Evian-Veneza, e classificados funcionalmente segundo a classificação da NYHA/OMS. Ao identificar cinco grupos que partilham semelhanças em termos fisiopatológicos e clínicos, a classificação de Evian-Veneza funciona como guia orientador para a terapêutica. O TC6 é uma valiosa ferramenta na avaliação funcional do paciente, perdendo apenas alguma da sua utilidade no caso de crianças muito pequenas ou em pacientes classe I e II da classificação da NYHA/OMS.

O diagnóstico de HtP deve ser considerado em todos os doentes com sintomas sugestivos (dispneia, fadiga, dor torácica e síncope ou pré-síncope) sem doença cardíaco-respiratória que os justifique, ou na presença de factores de risco para a HtP. A suspeita de HtP pode ocorrer pela presença de dispneia de esforço ou outras manifestações clínicas, todavia, o diagnóstico clínico é difícil e muitas vezes alcançado tardiamente no curso da doença. Independentemente de como a suspeita de HtP surge, os testes complementares de diagnóstico são fundamentais para confirmar a presença, determinar a gravidade e identificar as suas causas. Apesar de dependente de limitações técnicas e da população estudada, o ecocardiograma doppler é considerado o método não invasivo mais útil na abordagem da HtP. Desempenha um papel fundamental no diagnóstico desta patologia, ao seleccionar os pacientes cuja avaliação hemodinâmica invasiva por cateterismo é requerida, contribuindo para o diagnóstico e terapêutica precoces. Todavia, confirmação diagnóstica de HtP é realizada por cateterismo.



A caracterização etiológica é complexa, dado as inúmeras causas e factores de risco apresentados, todavia é imprescindível á instituição da terapêutica adequada. Da investigação etiológica dependerá o tratamento.

A Hipertensão Pulmonar, até há bem pouco tempo, uma entidade obscura, frequentemente não identificada, porque omissa nos processos comuns de diagnóstico e não considerada nas intenções de tratamento, tem sido alvo de interesse, nos anos mais recentes, fruto da evolução considerável no conhecimento da sua patogenia e dos mecanismos básicos da lesão vascular. O crescente interesse da comunidade científica em torno desta entidade, tem vindo a modificar favoravelmente o sombrio prognóstico a que os doentes estavam condenados. Todavia, perante abundante literatura, que tal interesse arrastou consigo, será necessário racionalizar a utilização dos meios disponíveis, reclamando organização dos circuitos assistenciais e definição de normas de boa gestão clínica, aspectos que têm merecido igual interesse da comunidade científica, patente em abundante literatura de cariz clínico. É neste sentido que mais trabalhos deverão ser realizados.

## **XI. Bibliografia**

1. AARC-APT (American Association of Respiratory Care-Association of Polysomnography Technologists) clinical practice guideline (1995) Polysomnography. *Respir Care* 40:1336-1343.
2. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, *et al.* ; International Primary Pulmonary hypertension Study Group (1996) Appetite-suppressant drugs and risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 335:609-616.

3. Abramowicz MJ, Van Haecke P, Demedts M, Delcroix M (2003) Primary pulmonary hypertension after amfepramone (diethylpropion) with BMPR2 mutation. *Eur Respir J* 22:560-562.
4. Abramson SV, Burke JF, Kelly JJ, *et al.* (1992) Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 116:888-895.
5. Alano MA, Ngougma E, Ostrea Jr EM, Konduri GG (2001) Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 107:519-523.
6. Albertson TE, Walby WF, Derlet RW (1995) Stimulant-induced pulmonary toxicity. *Chest* 108:1140-1149.
7. Aldred MA, Vijaykrishnan J, James V, *et al.* (2006) BMPR2 gene rearrangements account for a significant proportion of mutations in familial and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 27:212–213.
8. Alexopoulos D, Lazzam C, Borricco S, *et al.* (1989) Isolated chronic mitral regurgitation with preserved systolic left ventricular function and severe pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 14:319-322.
9. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, *et al.* (2003) Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 167:735-740.
10. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MAG, *et al.* (2009) Diagnosis and Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54:55-66.
11. Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E (2000) Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea Syndrome. *Thorax* 55:934-939.

12. Barbera JA, Peinado VI, Santos S (2003) Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 21:892-905.
13. Beghetti M, Tissot C (2009) Pulmonary arterial hypertension in congenital heart diseases. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 30: 421-428.
14. Behr J, Ryu JH (2008) Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 31:1357-1367.
15. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, *et al.* (1985) Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 6:359-365.
16. Berger S, Konduri GG (2006) Pulmonary hypertension in children: the twenty-first century. *Pediatr Clin North Am.* 53:961-87.
17. Bishop JM. (1971) Role of hypoxia in the pulmonary hypertension of chronic bronchitis and emphysema. *Scand J Respir Dis Suppl* 77:61-65.
18. Bossone E, Paciocco G, Iassuri D, *et al.* (2002) The prognostic role of ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest* 121:513-518.
19. Brenot F, Herve P, Petitpretz, P, *et al.* (1993) Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use. *Br Heart J* 70:537-541.
20. Bush A (2000) Pulmonary hypertensive diseases. *Paediatric respiratory reviews* 1:361-367.
21. Carrington M, Murphy NF, Strange G, *et al.* (2008) Prognostic impact of pulmonary arterial hypertension: a population-based analysis. *Int J Cardiol* 124:183-187.
22. Chambers CD, Hernandez-Diaz A, Van Marter LJ, *et al.* (2006) Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 354:579-587.

23. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. (2008) Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 32:1371-1385.
24. Chin KM, Channick RN, Rubin LJ. (2006) Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? *Chest* 130:1657-1663.
25. Chu JW, Kao PN, Faul JL, *et al.* (2002) High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 122:1668 –73.
26. Cogan JD, Pauciulo MW, Batchman AP, *et al.* (2006) High frequency of BMPR2 exonic deletions/duplications in familial pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 174:590–598.
27. Cua CL, Blankenship A, North AL, *et al.* (2007) Increased incidence of idiopathic persistent pulmonary hypertension in Down syndrome neonates. *Pediatr Cardiol* 28:250-254.
28. Currie PJ, Seward JB, Chan KL *et al.* (1985) Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol* 6:750-756.
29. Curtis J, Kim G, Wehr NB, *et al.* (2003) Group B streptococcal phospholipid causes pulmonary hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:5087-5090.
30. Dallari R, Barozzi G, Pinelli G, *et al.* (1994) Predictors of survival in subjects with chronic obstructive pulmonary disease treated with long-term oxygen therapy. *Respiration* 61:8-13.
31. Deng Z, Morse JH, Slager SL, *et al.* (2000) Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 67:737-744.

32. Denton CP, Black CM (2003) Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 29:335-349.
33. Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, *et al.* (2007) Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Hum Pathol* 38:893-902.
34. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. (2003) Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 22:358-363.
35. Douglas JG, Munro JF, Kitchin AH, *et al.* (1981) Pulmonary hypertension and fenfluramine. *Br Med J (Clin Res Ed)* 283: 881-883.
36. Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, *et al.* (2007) Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol* 120:198-204.
37. Elliott CG, Glissmeyer EW, Havlena GT, *et al.* (2006) Relationship of BMPR2 mutations to vasoreactivity in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 113:2509-2515.
38. Enriquez-Sarano M, Rossi A, Seward JB, *et al.* (1997) Determinants of pulmonary hypertension in left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 29:153-159.
39. Epstein LJ, Kristo D, Strollo Jr PJ, *et al.* (2009) Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 5:263-276.
40. Fagundes SC, Moreira GA (2010) Apneia obstrutiva do sono em crianças. *J Bras Pneumol.* 36:1-61.

41. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, *et al.* (2009) Accuracy of doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 179:615.
42. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, *et al.* (2007) Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 30:914-921.
43. Fourth World Symposium on Pulmonary Hypertension (2008) Dana Point, California, USA.
44. Fruchter O, Yigla M (2008) Underlying aetiology of pulmonary hypertension in 191 patients: A single centre experience. *Respirology* 13:825-31.
45. Gaine SP, Rubin LJ (1998) Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 352:719-725.
46. Gaul G, Blazek G, Deutsch B, Heeger H (1982) Ein fall von chronischer pulmonaler hypertonie nach Fenfluramineinnahme. *Wiener Klin Wschr* 22:618-21.
47. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, *et al.* (2001) Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 37:183-188.
48. Gorenflo M, Nelle M, Schnabe PA, *et al.* (2003) Pulmonary hypertension in infancy and childhood. *Cardiol Young* 13:219-27.
49. Greenough A, Khatriwal B. (2005) Pulmonary hypertension in the newborn. *Paediatric respiratory reviews* 6:111-116.
50. Gurtner HP (1979) Pulmonary hypertension, “plexogenic pulmonary arteriopathy” and the appetite depressant drug aminorex: post or propter? *Bull Eur Physiopath Resp* 15:897-923.

51. Gurtner HP (1990) Aminorex pulmonary hypertension. In: Fishman AP, ed. The Pulmonary circulation: normal and abnormal. Philadelphia: University of Pennsylvania Press 29:398-411.
52. Gurtner HP (1985) Chronic pulmonary hypertension of vascular origin, plexogenic pulmonary arteriopathy and the appetite depressant aminorex: addenda to an epidemic. Schweiz Med Wochenschr 115:782-789.
53. Gurtner HP (1985) Aminorex and pulmonary hypertension. A review. Cor Vasa 27:160 – 171.
54. Habib G, Torbicki A (2010) The role of echocardiography in the diagnosis and management of patients with pulmonary hypertension. Eur Respir 19: 118, 288-299.
55. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP (1991) Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. Gastroenterology 100:520-528.
56. Halpern SD, Taichman, DB (2009) Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure. Chest 136: 37-43.
57. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, *et al.* (2007) Significance of pulmonary arterial pressure and diffusive capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 131:650-656.
58. Himmelman RB, Struve SN, Brown JK, *et al.* (1988) Improved recognition of cor pulmonale in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med 84:891-898.
59. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP (2004) Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. Lancet 363:1461-1468.

60. Hoepfer MM (2009) Definition, classification, and epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 30:369-75.
61. Hoepfer MM (2002) Pulmonary hypertension in collagen vascular disease. *Eur Respir J* 19:571-576.
62. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, *et al.* (2006) Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 173:1023-1030.
63. Hunsinger RN, Wright D (1990) A characterization of the acute cardiopulmonary toxicity of fenfluramine in the rat. *Pharmacol Res* 22: 371-378.
64. Källén B, Olausson PO (2008) Pharmacoepidemiol Drug Saf. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. 17:801-806.
65. Kokturk N, Demir N, Demircan S, *et al.* Pulmonary veno-occlusive disease in a patient with a history of Hashimoto's thyroiditis (2005) *Indian J Chest Dis Allied Sci* 47:289 – 92.
66. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H (2009) Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy control subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 34:888-894.
67. Kumar VH, Hutchison AA, Lakshminrusimha S, *et al.* (2007) Characteristics of pulmonary hypertension in preterm neonates. *Journal of Perinatology* 27: 214-219.
68. Lang IM, Bonderman D, Kneussl M, *et al.* (2004) Paediatric pulmonary vascular disease. *Paediatric respiratory reviews* 5:238-248.
69. Loogen F, Worth H, Schwan G, *et al.* (1985) Long term follow-up of pulmonary hypertension in patients with and without anorectic drug intake. *Cor Vasa* 27:111-24.



70. Lupi E, Dumont C, Tejada VM, *et al.* (1975) A radiologic index of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 68:28-31.
71. Machado RD, Aldred MA, James V, *et al.* (2006) Mutations of the TGF- $\beta$  type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 27:121–32.
72. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, *et al.* (2009); ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*; 53:1573-1619.
73. Mercé J, Ferrás S, Oltra C, *et al.* (2005) Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism: a prospective Doppler echocardiographic study. *Am J Med* 118:126 – 31.
74. Montani D, Price LC, Dormuller P, *et al.* (2009) Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 33:189-200.
75. Naeije R, Huez S (1993) Right ventricular function in pulmonary hypertension: physiological concepts. *J Am Coll Cardiol* 21:406-412.
76. Nelson SC, Adade BB, McDonough EA, *et al.* (2007) High prevalence of pulmonary hypertension in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 29:334-337.
77. Oswald – Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, *et al.* (1995) Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy: importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 107:1193-1198.
78. Oudiz RJ, Langleben D (2005) Cardiac catheterization in PAH: an Updated guide for proper use. *Advances in Pulmonary Hypertension*. Autumn 4:15-25.
-

79. Partinem M, Guilleminault C (1990) Daytime sleepiness and vascular morbidity at 7 year follow up in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 97:27-32.
80. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S (2007) An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 30:104-109.
81. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, *et al.* (2004) Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 350:2257-2264.
82. Reis A, Rocha N, Barros R, *et al.* (2010) Recomendações para a abordagem clínica do doente com hipertensão pulmonar. *Revista da sociedade portuguesa de medicina interna* 17:5-39.
83. Rich S. (1998) Executive summary from the world symposium on primary pulmonary hypertension.
84. Rich S, Rubin L, Walker AM, *et al.* (2000) Anorexigens and pulmonary hypertension in the United States: Results from the surveillance of North American Pulmonary hypertension. *Chest* 117:870-874.
85. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, *et al.* (1987) Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 107:216-223.
86. Rich S, Shillington A, McLaughlin V (2003) Comparasion of survival in patients with pulmonary hypertension associated with fenfluramine to patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 92: 1366-1368.
87. Rosenzweig EB, Morse JH, Knowles JA, *et al.* (2008) Clinical implications of determining BMPR2 mutation status in a large cohort of children and adults with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 27:668-674.
88. Ross RD, Bollinger RO, Pinsky ww (1992) Grading the severity of congestive heart failure in infants. *Pediatr Cardiol* 13:72-75.

89. Roy R, Couriel JM (2006) Secondary pulmonary hypertension. *Paediatric Respiratory Reviews* 7:36-44.
90. Rubin LJ (1997) Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 336: 111-117.
91. Schaiberger, PH (1993) Pulmonary hypertension associated with long-term inhalation of “crack” methamphetamine. *Chest* 104:614-616.
92. Simon J, Gibbs R, *et al.* (2008) “Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax* 63:1- 41.
93. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, *et al.* (2009) Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54:43-54.
94. Simonneau G, Galié N, Rubin L, *et al.* (2004) Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43:5-12.
95. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF *et al.* (2008) Prevalence of HIV-related Pulmonary Arterial Hypertension in the Current Antiretroviral Era. *Am J Respir Crit Care Med* 177:108-13.
96. Souza R, Humbert M, Sztrymf B, *et al.* (2008) Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: report of 109 cases. *Eur Respir J* 31:343-348.
97. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, *et al.* (2008) Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 177:1377-1383.
98. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M (2007) A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension:1982-2006. *Eur Respir J* 30:1103-1110.
99. Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, *et al.* (2000) Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF- $\beta$  family. *J Med Genet* 37:741-745.

100. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, *et al.* (2001) Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 345:325-334.
101. Tulloh R.M.R. (2005) Congenital heart disease in relation to pulmonary hypertension in paediatric practice. *Paediatric respiratory reviews* 6:174-180.
102. Van Loon RL, Roofthoof MT, van Osch-Gevers M *et al.* (2009) Clinical characterization of pediatric pulmonary hypertension: complex presentation and diagnosis. *J Pediatr* 155:176-82.
103. Walker AM, Langleben D, Korelitz JJ, *et al.* (2006) Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension: an American experience. *Am Heart J* 152:521–526.
104. Wolf D (2009) Clinical practice: pulmonary hypertension in children. *Eur J Pediatr* 168:515-522.