
Hipertensão pulmonar: relato de seis casos e atualização do tema*

SÉRGIO SALDANHA MENNA BARRETO¹, MARCELO BASSO GAZZANA²

Hipertensão arterial pulmonar (HP) ocorre quando os níveis de pressão da artéria pulmonar são desproporcionalmente elevados para um dado nível de fluxo sanguíneo pulmonar. Valores de pressão arterial pulmonar média superiores a 25mmHg em repouso ou 30mmHg em exercício permitem o diagnóstico de HP. A HP sustentada ou crônica pode ser secundária a doenças conhecidas, principalmente de natureza cardíaca ou pulmonar, ou ser uma anormalidade primária da circulação pulmonar, com ou sem identificação de condições associadas. Pneumologistas podem enfrentar casos de HP como conseqüência de pneumopatias ou como achados de investigações de dispnéia.

Independente de sua etiologia, a HP representa uma anormalidade definida que afeta o ventrículo direito e tem conseqüências potencialmente fatais para os pacientes acometidos. Métodos de imagens têm tornado o diagnóstico de HP mais acessível e não invasivo. Avanços no entendimento dos mecanismos de vasoconstrição e remodelamento vascular têm aberto melhores perspectivas para o tratamento. O uso criterioso de vasodilatadores tradicionais e de anticoagulantes, o surgimento de novos vasodilatadores, como o epoprostenol e seus análogos, e as técnicas cirúrgicas têm melhorado a sobrevida de parcela significativa de pacientes. Seis casos de pacientes com HP, de etiologias variadas, são apresentados e suas abordagens discutidas. Conclui-se pelo conceito emergente de que a HP idiopática nem sempre é uma condição irreversível e que a identificação de condições associadas potencialmente tratáveis exerce efeito favorável no manejo de pacientes com HP.

(J Pneumol 2000;26(6):321-336)

Pulmonary hypertension: a report of six cases and updating review

Pulmonary hypertension occurs when the pressure of the pulmonary artery is disproportionately high for a certain level of pulmonary blood flow. Values of mean pulmonary artery pressure of more than 25 mm Hg at rest or 30 mm Hg during exercise allow the diagnosis of pulmonary hypertension. Sustained or chronic pulmonary hypertension may be secondary to known diseases, mainly to those of cardiac or pulmonary nature, or may be a primary abnormality of the pulmonary circulation, with or without identification of associated conditions. Advances in the knowledge of the mechanisms of vasoconstriction and vascular remodeling have brought better prospects for the treatment of the disease. The correct use of vasodilators and anticoagulants, the new vasodilators, as epoprostenol and its analogs, and surgical techniques have increased the survival of many patients. Pneumologists can view cases of pulmonary hypertension as complications of pulmonary diseases or as a result of dyspnea investigation. Despite its etiology, pulmonary hypertension represents a clear abnormality that affects the right ventricle and can be potentially fatal to patients. Image methods have made the diagnosis of pulmonary hypertension more accessible and non-invasive. Six cases of patients with pulmonary hypertension of different

* Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

1. Professor Titular, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

2. Médico do Serviço de Medicina Interna do HCPA; Mestrando em Pneumologia, Faculdade de Medicina, UFRGS.

Endereço para correspondência – Dr. Sérgio Menna Barreto, Rua Dr. Barbosa Gonçalves, 262, Chácara das Pedras – 91330-320 – Porto Alegre, RS. E-mail: smenna@zaz.com.br

Recebido para publicação em 13/3/00. Aprovado, após revisão, em 26/5/00.

causes are presented and discussed. In conclusion, according to new concepts, idiopathic pulmonary hypertension is no longer an irreversible condition, and the identification of associated conditions with potential treatments can be favorable in the management of the patients with pulmonary hypertension.

Descritores – hipertensão pulmonar, resistência vascular, pneumopatias, vasodilatadores

Key words – pulmonary hypertension, vascular resistance, lung diseases, vasodilator agents

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

HP – Hipertensão arterial pulmonar

RVP – Resistência vascular pulmonar

HPP – Hipertensão arterial pulmonar primária

NYHA – *New York Heart Association*

PSAP – Pressão sistólica da artéria pulmonar

HCV –

VR – Volume residual

CPT –

PCR – Reação em cadeia da polimerase

CREST – Calcinose, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasias

INR –

VDRL –

TSH –

TEP – Episódio de tromboembolia pulmonar

TVP – Trombose venosa profunda

HPTC – Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica

CIA – Comunicação interatrial

INTRODUÇÃO

A pressão média da artéria pulmonar em condições fisiológicas mantém-se entre 14 e 18mmHg em repouso, podendo atingir 20 a 25mmHg em exercício, ao nível do mar (Tabela 1). As variáveis que controlam a pressão da artéria pulmonar são o débito cardíaco (fluxo sanguíneo pulmonar) e a resistência vascular pulmonar (RVP). A RVP recebe a influência da viscosidade do sangue e do raio do leito vascular pulmonar. Ocorre hipertensão arterial pulmonar (HP) como expressão fisiopatológica, quando a pressão da artéria pulmonar se torna desproporcionalmente alta para o nível de fluxo sanguíneo através dos pulmões, usualmente pelo papel preponderante do aumento da RVP⁽¹⁻³⁾.

Apesar de não haver uma definição uniforme na literatura, o critério de inclusão do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos para o registro de casos de hipertensão arterial pulmonar primária (HPP) é uma pressão média da artéria pulmonar de mais de 25mmHg em repouso ou mais de 30mmHg durante exercício. O método não invasivo de estimativa da pressão pulmonar, baseado na equação de Bernoulli modificada, é o ecocardiograma

doppler, que estima a pressão sistólica da artéria pulmonar pela regurgitação da válvula tricúspide e as pressões média e diastólica da artéria pulmonar pelo regurgitação da válvula pulmonar. Estudos recentes demonstram que tanto a regurgitação tricúspide como a pulmonar podem ser detectadas por ecocardiograma com *doppler* em mais de 85% dos pacientes, quando realizado por operador treinado, o que torna o diagnóstico e o acompanhamento dos pacientes com hipertensão pulmonar mais fácil e com menor risco quando comparados com a investigação hemodinâmica invasiva por cateterismo cardíaco⁽⁴⁻⁸⁾.

A HP é geralmente classificada em secundária quando está relacionada com doenças que podem desenvolver mecanismos reconhecidos de produção de hipertensão e em primária quando são excluídas causas secundárias responsáveis. Essa última, dita também idiopática, pode estar associada a diversas situações clínicas predisponentes, das quais a mais conhecida é o uso de anorexígenos^(5,9-12).

Pneumopatias e cardiopatias são reconhecidamente as causas mais comuns de HP. Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e doenças pulmonares restritivas podem acompanhar-se de HP, num contexto em que predominam as manifestações clínicas da doença de base e em que a HP secundária é um diagnóstico complementar, que piora o prognóstico^(1,2).

A ocorrência de HP, seja de instalação aguda ou crônica, independente da etiologia, representa uma anormali-

TABELA 1
Valores hemodinâmicos da circulação pulmonar*

Variável	Repouso	Exercício
Pressão sistólica da artéria pulmonar (mmHg)	20-25	30-35
Pressão média da artéria pulmonar (mmHg)	14-18	20-25
Pressão diastólica da artéria pulmonar (mmHg)	10-12	11-14
Resistência vascular pulmonar (U Wood)	0,70-0,95	0,60-0,90
Pressão atrial direita (mmHg)	4-6	6-8
Pressão capilar pulmonar de cunha (mmHg)	6-9	10-12

Adaptado da ref. 1

* Valores ao nível do mar.

dade definida que sobrecarrega o ventrículo direito e induz mecanismos hemodinâmicos de adaptação, podendo ter conseqüências potencialmente fatais para os pacientes acometidos^(2,3).

Na sua prática diária, os pneumologistas podem deparar com diversas situações que envolvem HP. Prestam assistência a pacientes com manifestações clínicas de HP secundárias a pneumopatias (DPOC, doenças pulmonares intersticiais, apnéia do sono, etc.). Atendem diretamente, ou são chamados como consultores, em casos de pacientes com sintomas inespecíficos, mas passíveis de ser decorrentes de HP (como dispnéia, fadiga, dor torácica, síncope, palpitações e edema de membros inferiores), ou mesmo para investigação de HP inexplicada. Para lidar com essas situações, é preciso desenvolver uma abordagem diagnóstica racional e propor um esquema terapêutico custo-efetivo.

Apresentamos aqui alguns exemplos de HP crônica, com a conduta desenvolvida, bem como uma revisão concisa sobre aspectos relevantes desta entidade, visando contribuir à discussão deste tema entre os pneumologistas.

RELATO DOS CASOS

Caso 1 – Hipertensão pulmonar primária

Mulher de 38 anos, com dispnéia progressiva aos esforços há um ano e meio, aos pequenos esforços no momento da consulta, correspondendo à classe funcional III da classificação da *New York Heart Association* (NYHA). Há 18 anos submeteu-se à cirurgia para correção de escoliose dorsal, com colocação de haste de Harrington, tendo recebido transfusão de sangue. Teve duas gestações, com partos normais. Há 11 anos, após o 2º parto, passou a usar anticoncepcional oral (*Neovlar*®: etinilestradiol 50µg + levonorgestrel 0,25mg).

Ao exame físico, apresentou cianose de extremidades, taquicardia (102bpm), pressão arterial sistêmica de 90/65mmHg, hiperfonese e desdobramento da 2ª bulha em foco pulmonar, proeminência de pulso jugular e leve aumento da área hepática. Não havia edema periférico.

Radiografia de tórax mostrou ausência de lesão pleuropulmonar, escoliose destro-convexa, com rotação vertebral significativa estendendo-se de T₆ a L₁, onde está fixada haste de Harrington. Eletrocardiograma em repouso acusou sobrecarga de cavidades direitas. O hemograma mostrou hemoglobina de 17,6g/dl e hematócrito 52%. Resultados de testes bioquímicos: aspartato-aminotransferase, 89U/l (normal até 46); alanina-aminotransferase, 160U/l (normal até 50); fosfatase alcalina, 88U/l (referência normal entre 35-90); bilirrubinas totais, 1,0mg; e tempo de protrombina, 44%. A espirometria apresentava-se dentro dos limites da normalidade, com capacidade

vital com 2.850ml (95% do previsto). Gasometria trifásica mostrou: a) repouso: pH 7,45, PaCO₂ 20mmHg, PaO₂ 100mmHg, SaO₂ 97,7%; b) exercício: pH 7,41, PaCO₂ 20mmHg, PaO₂ 69mmHg, SatO₂ 91 %; c) oxigênio a 100%: pH 7,41, PaCO₂ 21mmHg, PaO₂ 424mmHg, SaO₂ 100%. Cintilografia pulmonar perfusional evidenciou ausência de anormalidades perfusionais regionais e possível leve redistribuição de fluxo sanguíneo. Ecografia abdominal mostrou leve hepatomegalia. O esofagograma foi normal, sem varizes. Ecodopplercardiograma transtorácico mostrou os seguintes achados: cavidades direitas dilatadas, hipertrofia parietal do ventrículo direito, tronco da artéria pulmonar dilatada, veia cava inferior levemente dilatada, fração de ejeção de 71%, pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) estimada em 110mmHg. A paciente recusou submeter-se a cateterismo cardíaco.

CONDUTA E EVOLUÇÃO

O caso foi interpretado como HPP pela ausência de causas secundárias que explicassem a HP. As alterações nas transaminases foram consideradas secundárias à congestão hepática, explicada dentro do quadro. A escoliose estabilizada com haste metálica não foi valorizada como disfunção restritiva, pela normalidade da capacidade vital, da perfusão pulmonar, da radiografia de tórax e da boa ventilação alveolar. Foi prescrita hidralazina 200mg ao dia em doses fracionadas de 50mg e anticoagulação com cumarínico, que não pôde ser mantida por complicações hemorrágicas. Paciente evoluiu com leve melhora nos seis anos seguintes, passando de classe funcional III para II da NYHA. Controles de ecocardiograma com *doppler* mostraram estabilidade dos valores hemodinâmicos estimados, com PSAP em 130mmHg, pressão média calculada em 60mmHg. Em 1992, marcadores sorológicos, então disponíveis, haviam sido positivos para hepatite por vírus C. A partir do oitavo ano de acompanhamento constatou-se deterioração clínica, com aumento da dispnéia, involução para o estágio III e depois IV da classificação da NYHA. Surgiu cianose central, com queda da saturação arterial de oxigênio. Ecocardiograma com *doppler* evidenciou abertura do *foramen oval*, com *shunt* direita-esquerda. Controles gasométricos arteriais em ar ambiente acusaram valores de PaO₂ entre 47-50mmHg, PaCO₂ estável em 21mm Hg, SaO₂ entre 75-85%. Aumentou-se a hidralazina para 400mg ao dia, acrescentou-se digoxina, cursos de diuréticos e oxigenoterapia contínua, conseguindo-se elevar sua saturação para não mais de 90%, como expressão de sua contaminação venosa central. A paciente então aceitou submeter-se a estudo hemodinâmico completo, sob cateterismo cardíaco, que acusou os seguintes valores: PSAP de 126mmHg, pressão diastólica da artéria pulmonar de 64mmHg, pressão arterial média de 86mmHg e pressão capilar pulmonar de 18mmHg. O

teste da reatividade vascular com bloqueadores dos canais de cálcio reduziu a pressão média em até 10%, mas foi interrompido por hipotensão arterial sistêmica. A paciente continuou com as medidas anteriores ao cateterismo, até obter importação de um novo vasodilatador, o iloprost, um análogo inalatório estável da prostaciclina. O resultado imediato de iloprost, 10 doses diárias de 10 a 20µg, foi animador, com aumento da saturação para 90% sob oxigenoterapia, melhora do estado geral e redução da dose inalada de oxigênio de 7-10 para 5 litros por minuto. Até o momento, no 3º mês de uso, não houve mudança das variáveis hemodinâmicas estimadas, não obstante a melhora clínica e melhora objetiva da saturação arterial em repouso, além da possibilidade de melhor movimentação da paciente (volta para a classe III da NYHA).

COMENTÁRIOS

Este caso, que está no 12º ano de evolução, apresenta características hemodinâmicas de hipertensão pulmonar idiopática, mas com sobrevida bem acima do usual para HPP. Inicialmente considerada primária por exclusão, pode ter seu diagnóstico reavaliado para HP associada, pelo achado posterior de positividade para HCV e uso de anti-concepcionais, bem como pela evolução com sobrevida bem acima da média. A hepatite crônica por vírus C está relacionada com hipertensão pulmonar através de hipertensão porta, da qual não houve evidências neste caso. Entretanto, há relatos de HP em paciente com hepatite C sem hipertensão porta, como manifestação extra-hepática, talvez por mecanismos auto-ímmunes.

Caso 2 – Hipertensão pulmonar em paciente com síndrome de CREST

Homem de 36 anos, branco, iniciou com dispnéia aos esforços, um ano antes de procurar atenção médica. Com sete meses de evolução, apresentou poliartralgias (em joelhos e cotovelos) e consultou reumatologista, que fez diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES) e iniciou prednisona 60mg ao dia, em doses regressivas. Há um mês da internação houve progressão da dispnéia até sintomas em repouso (NYHA IV). Referia sintomas compatíveis com fenômeno de Raynaud há cerca de 14 anos. Paciente foi tabagista durante oito anos, cerca de 10 cigarros/dia, tendo parado há sete anos.

Ao exame estava taquipnéico e cianótico, apresentando diversas telangiectasias em face e tronco, nódulos subcutâneos endurecidos em cotovelos, esclerodactilia e fenômeno de Raynaud espontâneo nas mãos.

Radiografia de tórax mostrou sinais de HP. Tomografia computadorizada de tórax com alta resolução mostrou importante dilatação do tronco e dos ramos principais das artérias pulmonares, e não evidenciou sinais de doença intersticial ou bronquiolite. Eletrocardiograma mostrou

sinais de sobrecarga de ventrículo e átrio direitos. Hemograma, hemossedimentação e bioquímica séricas foram normais. Espirometria foi sugestiva de distúrbio ventilatório inespecífico leve. A capacidade pulmonar total e a resistência das vias aéreas foram normais, com leve aumento do volume residual e da relação VR/CPT (alçaopnamento aéreo leve). A capacidade de difusão pulmonar, medida por respiração única de monóxido de carbono, evidenciou fator de transferência 38% do previsto.

Gasometria arterial em ar ambiente acusou os seguintes valores: pH 7,54, PaCO₂ 21mmHg, HCO₃⁻ 17mEq/l, PaO₂ 40mmHg e saturação O₂ 83%. Resultados das provas reumatológicas: fator antinuclear reagente 1/20 (padrão moteado), fator reumatóide 27,9UI/ml, anticorpo anticentrômero 1/640; demais provas reumatológicas (anti-Scl70, anti-SSA, anti-SSB, anti-SM, anti-DS-DNA, anti-RNP, anticardiolipinas, crioglobulinas) foram não reagentes; complemento normal; anticoagulante lúpico ausente. Anti-HIV foi não reagente. Anti-HCV foi indeterminado, mas a reação em cadeia da polimerase (PCR) para HCV foi negativo. Marcadores para hepatite B foram não reagentes. Ecografia abdominal com *doppler* não apresentou sinais de hepatopatia crônica nem hipertensão porta. Cintilografia pulmonar perfusional foi normal. Radiograma das mãos demonstrou calcificação em partes moles nas falanges distais dos primeiros dedos. Ecodoppler cardiograma com contraste aerado revelou hipertensão arterial pulmonar grave com hipertrofia e dilatação de cavidades direita, pressão sistólica da artéria pulmonar estimada em 90mmHg, sem evidência de *shunt*.

CONDUTA E EVOLUÇÃO

O paciente não preencheu critérios para LES, mas sim para esclerose sistêmica progressiva com síndrome de CREST (calcinose, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasias). Negou-se a realizar cateterismo cardíaco para teste de reatividade vascular pulmonar. Foi iniciada oxigenoterapia, diltiazem (90mg ao dia) e anticoagulação plena com warfarina (INR 2-3), com melhora da dispnéia e da taquipnéia. Indicou-se ciclofosfamida, mas paciente optou por continuar usando prednisona. O paciente transferiu-se de cidade, indo para o interior do Estado, sendo controlado por reumatologista. Cerca de um ano depois, informações de seu médico assistente deram conta da boa evolução clínica do paciente; a dispnéia havia passado para grau II (NYHA), com afastamento da oxigenoterapia. O paciente continuava em uso de antagonistas dos canais de cálcio, estando recebendo nifedipina 60mg ao dia (por efeito adverso do diltiazem) e prednisona 15mg. Ecodoppler cardiograma aos seis meses de tratamento havia estimado pressão pulmonar sistólica em 85mmHg. O paciente não fez outros controles, sendo seguido por avaliação clínica.

COMENTÁRIOS

Caso de HP em paciente com síndrome de CREST (variante da esclerose sistêmica), em que a HP tem sido encontrada sem que haja envolvimento ostensivo do pulmão por fibrose difusa e restrição pulmonar. A instalação do quadro foi relativamente rápida e a gravidade da hipertensão corresponde ao encontrado na síndrome de CREST. A resposta aos vasodilatadores nas doenças colágeno-vasculares tem sido variável, usualmente são resistentes, mas tem havido relatos de resposta favorável da associação de bloqueadores dos canais de cálcio, oxigênio, anticoagulantes e corticosteróides. A resposta favorável com as doses baixas iniciais de antagonistas dos canais de cálcio (diltiazem e depois nifedipina) condicionou a manutenção de doses bem aquém das preconizadas pela literatura. Foi suspensa a anticoagulação e mantido tratamento com corticosteróides. Surpreende a boa resposta clínica com a estabilidade dos valores de hipertensão arterial pulmonar sistólica, e mesmo a sobrevida do paciente. Entretanto, a falta de controles ecocardiográficos mais seguidos dificulta uma avaliação mais segura da evolução e do prognóstico.

Caso 3 – Hipertensão pulmonar em paciente com hipotireoidismo e em uso de anticoncepcional oral

Mulher de 34 anos, branca, há sete meses iniciou com sintomas de dispnéia aos médios esforços com piora progressiva, opressão retroesternal, sibilância eventual e sensação de pré-síncope. Negava ortopnéia, dispnéia paroxística noturna ou outras queixas respiratórias. Há sete meses houve piora significativa da dispnéia. Havia história de gestação (primeira, parto cesáreo) há um ano e sete meses e uso de anticoncepcional oral (*Micronor*[®], noretindrona 0,35mg) há oito meses. Previamente à gestação fazia uso de outro anticoncepcional (*Microvlar*[®], combinação etinilestradiol 30µg + levonorgestrel 0,15mg) sem aparentes efeitos adversos. Tem diagnóstico de hipotireoidismo há dez anos, para o qual faz reposição com triiodotironina. Relatava também aumento do peso em 15kg no último ano.

Ao exame, estava eupnéica em repouso, mas apresentava dispnéia aos pequenos esforços, taquicárdica, acianótica, auscultava-se desdobramento amplo da segunda bulha, terceira bulha em área de ventrículo direito e sopro sistólico ++/6 em foco tricúspide, discreta hepatomegalia e edema de membros inferiores +/4. Exame físico do aparelho respiratório foi normal. Não havia hipocratismos digitais ou turgescência jugular.

Radiografia de tórax mostrou dilatação bilateral dos troncos das artérias pulmonares.

Eletrocardiograma evidenciou ritmo sinusal e inversão de onda T de V₁ a V₃. Hemograma, plaquetas, hemossedimentação, eletrólitos, provas de função renal e exame

qualitativo de urina foram normais. Provas hepáticas estavam com leve alteração de bilirrubina indireta (bilirrubina total 1,7mg/dl; bilirrubina indireta, 1,5mg/dl) e de aspartato aminotransferase (55U/l). Gamaglutamil transferase, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase foram normais. Marcadores virais para hepatite foram não reagentes. Provas reumatológicas (látex para artrite reumatóide, fator antinuclear, anticorpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico, VDRL, anti-DNA) e anti-HIV foram não reagentes. T3 e T4 livre foram normais e TSH estava no limite superior da normalidade (5U/L). Antimicrosoma foi reagente (1/6400), assim com anti-TPO (493U/l). Espirometria e volumes pulmonares foram normais. Capacidade de difusão pulmonar revelou redução de moderada a grave (fator de transferência 50% do previsto). Gasometria arterial em ar ambiente mostrou pH 7,37, PaCO₂ 35mmHg, HCO₃⁻ 21,5mEq/l, PaO₂ 80,9mmHg, saturação O₂ 96,8%. Ecografia abdominal mostrou fígado homogêneo levemente aumentado e distensão de veias hepáticas e veia cava inferior, além de microcálculos na vesícula biliar. Cintilografia pulmonar perfusional mostrou pequeno defeito assementar em lobo inferior direito. Ecocardiograma com *doppler* transesofágico evidenciou HP, com dilatação de cavidades direitas, insuficiência tricúspide, permitindo estimar uma PSAP de 57mmHg, sem evidência de *shunt* intracardiaco.

CONDUTA E EVOLUÇÃO

A conduta no caso foi a suspensão do anticoncepcional oral, prescrição de anticoagulação e diltiazem (com doses progressivas até 180mg/dia, não tolerando doses maiores). Houve melhora sintomática significativa já nos primeiros dias dessas medidas e normalização das provas de função hepática. Como a paciente apresentou extensa farmacodermia ao diltiazem e não tolerou nifedipina, foi substituído por verapamil (240-480mg/dia). Nova ecocardiografia com 60 dias de tratamento revelou PSAP de 47mmHg e redução do diâmetro diastólico do ventrículo direito.

COMENTÁRIOS

Tem havido repetidos relatos de disfunções endócrinas, hipotireoidismo e hipertireoidismo associados com hipertensão pulmonar, com ou sem natureza auto-imune. Igualmente, tem havido alguns relatos de pacientes em uso de anticoncepcional oral com associação estrogênio e progestágenos que apresentaram HP mesmo na ausência de fenômenos tromboembólicos. O fato de a paciente ser hipotireóide há dez anos e manifestar HP aos oito meses do início do contraceptivo oral sugere a ação desencadeante deste último sobre uma predisposição que poderia ser mediada pela disfunção da tireóide. A melhora a curto prazo após a suspensão do contraceptivo é outro dado a favor dessa hipótese.

Caso 4 – Hipertensão pulmonar por tromboembolismo pulmonar crônico

Mulher de 47 anos, branca, aos 28 anos de idade, no puerpério imediato da segunda gestação e pós-operatório de laqueadura tubária apresentou um episódio de tromboembolia pulmonar (TEP) com diagnóstico cintilográfico. Nos meses seguintes, apresentou mais dois episódios semelhantes, apesar de anticoagulação oral contínua, sendo então encaminhada ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Referia dispnéia aos médios esforços que iniciou após o primeiro episódio de TEP. A história clínica também revelava vários episódios de infecção respiratória na adolescência e idade adulta, tabagismo dos 15 aos 27 anos (10 cigarros/dia) e história familiar de trombose – pai apresentou trombose venosa profunda (TVP) em membros inferiores. Nesse período, radiografia de tórax e ecocardiograma já demonstravam sinais de HP. Arteriografia pulmonar evidenciou múltiplas áreas de defeitos de enchimento na artéria pulmonar direita e seus ramos, e do ramo basal da artéria pulmonar esquerda, além de HP com gradiente significativo.

Seis episódios de TEP nos dez anos seguintes, apesar de anticoagulação plena, levaram à colocação de filtro de veia cava inferior, tipo de Greenfield.

Em algum momento dos anos seguintes foi suspensa a anticoagulação para investigação de hipercoagulabilidade. Dosagem de antitrombina (III), proteína C, proteína S e provas reumatológicas foram negativas. Duas semanas após suspensão da anticoagulação, internou-se por novo episódio de TEP e TVP em panturrilha esquerda. Venocavografia demonstrou que filtro estava malposicionado. Realizou então plicatura de veia cava inferior abaixo das veias renais, tendo em vista que não havia recursos para aquisição de novo filtro. Após esse procedimento apresentou vários episódios de suspeita da TEP, sendo pelo menos dois com cintilografia de alta probabilidade para novo episódio.

CONDUTA E EVOLUÇÃO

Nos últimos quatro anos, apresentava dispnéia aos mínimos esforços e cianose, entretanto, sem sinais clínicos de *cor pulmonale* descompensado (NYHA III). Fez então os seguintes exames: ecocardiograma com *doppler* evidenciou hipertrofia de cavidades direitas e insuficiência tricúspide grave que permitia estimar a PSAP em 125mmHg. Arteriografia pulmonar mostrou grande dilatação das artérias pulmonares, obstrução significativa da artéria pulmonar direita e diversos defeitos de enchimento da artéria pulmonar esquerda. TC de tórax evidenciou, além dos achados de HP, apenas lesões residuais nos pulmões e pleuras, sobretudo na base direita.

A paciente foi encaminhada para o Serviço de Cirurgia Cardiorrástica do Hospital das Clínicas de São Paulo e

submetida a tromboendarterectomia pulmonar bilateral com retirada de vários fragmentos de êmbolos crônicos e boa desobstrução arterial. Evoluiu bem no pós-operatório.

No seguimento, a paciente mostrou melhora clínica e funcional significativa, estando atualmente sem dispnéia aos esforços, não tendo dificuldade para realizar nenhuma de suas atividades rotineiras. Ecocardiograma com *doppler* feito um ano após a cirurgia não demonstrou mais sinais de HP, apesar de permanecerem alterações perfusionais na cintilografia e a dilatação dos troncos das artérias pulmonares à radiografia de tórax. Adicionalmente, realizou dosagem de anticardiolipinas, pesquisa por biologia molecular do fator V Leiden e da mutação G→A²⁰²¹⁰ do gene da protrombina, que não revelaram alterações. A paciente permanece em anticoagulação oral crônica.

COMENTÁRIOS

Paciente com tromboembolia venosa, acompanhada ao longo de 20 anos, que evoluiu para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTC), e que se submeteu a todos os recursos disponíveis, a saber: anticoagulação, filtro de veia cava inferior, plicadura da veia cava inferior e tromboendarterectomia. Ao longo de sua evolução os sucessivos episódios de dispnéia foram sempre considerados eventos tromboembólicos recorrentes, reforçados por cintilografia pulmonar ventilo-perfusionais de alta probabilidade. Uma revisão ampla de todos os seus estudos cintilográficos perfusionais mostrou que nos últimos anos não tinha ocorrido mais nenhum defeito perfusional novo, e que as manifestações de agudização da dispnéia podiam ser devidos a intercorrências de qualquer natureza, que exacerbasse a HP. A possibilidade, então, de que a paciente fosse portadora de HPTC decorrente de um episódio inicial e que as manifestações posteriores, atribuídas à TEP de repetição, fossem decorrentes mais de análises isoladas do quadro clínico e perfusional pulmonar, levaram sua equipe assistencial mais recente (em conjunto com a paciente) a correr risco de arteriografia com níveis muito elevados de pressão arterial pulmonar. O resultado confirmou a suspeita de obstrução em vasos centrais, passíveis de tentativa de tromboendarterectomia, que foi realizada com sucesso.

Caso 5 – Hipertensão pulmonar em paciente com cardiopatia congênita

Mulher de 58 anos, branca, não tabagista, referia dispnéia aos médios esforços há oito anos com lenta progressão, sem ortopnéia ou dispnéia paroxística noturna, e epigastralgia há dois anos.

Exame clínico revelou hipertensão arterial sistêmica, segunda bulha desdobrada, sopro sistólico em região paraesternal esquerda e fenômeno de Raynaud (o qual a paciente referia há vários anos).

Radiografia de tórax mostrou sinais de HP. Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução mostrou cardiomegalia e sinais de hipertensão arterial pulmonar, sem evidência de alteração parenquimatosa. Provas reumatológicas (fator antinuclear, fator reumatóide, rastreamento para antígenos extraíveis do núcleo – ENA, complemento) foram não reagentes ou normais. Espirometria e volumes pulmonares (medidos por pletismografia) foram normais. Difusão pulmonar (medida por respiração única de monóxido de carbono) foi normal. Gasometria arterial mostrou os seguintes resultados: a) repouso, alcalose respiratória e gradiente alvéolo-arterial de 15mmHg; b) após inalação com oxigênio a 100%: contaminação venosa mista calculada de 12,3% (para diferença arteriovenosa estimada em 5vol%). Cintilografia pulmonar perfusional foi normal. Cintilografia para pesquisa de refluxo gastroesofágico demonstrou estase esofágica de 50%. Endoscopia digestiva alta foi normal. A capilaroscopia foi normal, compatível com doença de Raynaud primária. Ecocardiograma com *doppler* transtorácico evidenciou dilatação leve das cavidades direitas, insuficiência tricúspide funcional com PSAP estimada em 40mmHg, déficit de relaxamento do ventrículo esquerdo, insuficiência mitral leve e sem disfunção sistólica (fração de ejeção: 73%). Ecodopplercardiografia com contraste aerado mostrou insuficiência tricúspide funcional com PSAP estimada entre 45 e 50mmHg, ausência de *shunt* intracardiaco e demais achados iguais ao exame prévio.

CONDUTA

Para confirmação e esclarecimento da causa da HP foi indicada a realização de cateterismo cardíaco direito, que revelou comunicação interatrial (CIA) com *shunt* esquerda-direita, cujos valores mais significativos obtidos foram: pressão pulmonar máxima 46mmHg, débito cardíaco 7,2L/min, perfusão pulmonar (Qp) 9,3L/min, perfusão sistêmica (Qs) 6,2L/min, Qp/Qs 1,5. Além disso, verificou-se ventrículo esquerdo hipertrófico sem alterações de contratilidade, artérias coronárias e pulmonares livres de lesões obstrutivas. Paciente foi então avaliado pela cardiologia, que indicou tratamento cirúrgico da CIA.

COMENTÁRIO

Esta paciente teve inicialmente suspeita de esclerose sistêmica com envolvimento pulmonar, pelas alterações esofagianas e presença de fenômeno de Raynaud. A normalidade das provas de função pulmonar, sobretudo da capacidade de difusão pulmonar, tornou menos provável o envolvimento pulmonar por doença colágeno-vascular. Isso levou ao prosseguimento da investigação, que resultou no diagnóstico de CIA. A CIA é uma causa freqüente de dispnéia sem causa aparente, em que a investigação leva ao diagnóstico de HP secundária. Esta em geral desenvolve-se lentamente no adulto, manifestando-se clini-

camente após muitos anos. Chama a atenção neste caso que o ecocardiograma com *doppler* não evidenciou a CIA, o que pode acontecer em defeitos pequenos em estudos transtorácicos. Na suspeita criteriosa de possibilidade de CIA que explique a dispnéia e a HP, deve haver estudo transesofágico ou, então, o padrão áureo, que é o estudo hemodinâmico invasivo. Neste caso, os valores pressóricos foram baixos, correspondentes à pequena dimensão do defeito congênito, não tendo ocorrido inversão do fluxo, com instalação da síndrome de Eisenmenger e a resultante dessaturação arterial. Não obstante, houve manifestações clínicas e houve HP determinada objetivamente, que poderia ser explicada ou especulada como sendo por predisposição do paciente, caracterizando-se uma patogenia mista (ver discussão).

Caso 6 – Hipertensão pulmonar em paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica

Homem de 63 anos, com história de dispnéia aos esforços há mais de 15 anos, sem ortopnéia ou dispnéia paroxística noturna. Apresenta episódios freqüentes de infecção respiratória, com expectoração purulenta e piora da dispnéia basal. Consultou diversas vezes em pronto atendimento e foi internado cerca de sete vezes por piora da pneumopatia, mas nunca necessitou de suporte ventilatório. Nos últimos três anos, houve piora significativa dos sintomas respiratórios com dispnéia incapacitante. Há um ano referiu edema de membros inferiores. Relatava também sono não reparador, sonolência diurna e despertar precoce. Referia ser hipertenso, em uso de hidroclorotiazida. História de tabagismo 50 maços-anos, tendo cessado o fumo há três anos.

Ao exame, apresenta-se emagrecido, taquipnéico (FR 22mpm), taquicárdico (FC 104bpm), hipertenso (PA 152/92mmHg), uso da musculatura acessória cervical e intercostal, grande aumento do diâmetro ântero-posterior do tórax, hiper-ressonante à percussão, com murmúrio vesicular difusamente diminuído e alguns roncos expiratórios. Verificava-se discreta turgescência jugular e, à ausculta cardíaca, ritmo regular, três tempos (terceira bulha em área de ventrículo direito) e bulhas hipofonéticas. Fígado palpável 3cm abaixo do rebordo costal, além de edema de membros inferiores +/4.

A radiografia de tórax revelou acentuada hiperinsuflação, inúmeras áreas bolhosas e coração de tamanho normal. Eletrocardiograma mostrou ritmo sinusal e baixa voltagem do QRS. Hematócrito de 52% e a hemoglobina de 17,0g/dL. Eletrólitos, uréia e creatinina foram normais. Espirometria mostrou distúrbio ventilatório obstrutivo grave com capacidade vital forçada reduzida, sem resposta significativa ao broncodilatador (VEF₁ 670ml – 20% do previsto, CVF 2.100ml – 52% do previsto, CEF₁ 32 – 40% do previsto). Volumes e capacidades pulmona-

res mostraram alçapamento e hiperinsuflação graves (CPT 9,89 litros – 158% do previsto, VR 7,79 l – 383% do previsto, relação VR/CPT 78,7%). Capacidade de difusão pulmonar mostrou fator de transferência com redução grave (23% do previsto). Pressões respiratórias máximas: pressão inspiratória máxima reduzida (38cmH₂O) e pressão expiratória máxima (48cmH₂O). Gasometria arterial em repouso em ar ambiente: pH 7,45, PaCO₂ 48,2mmHg, HCO₃⁻ 34mEq/l, PaO₂ 54mmHg, SatO₂ 88,2%. Teste da caminhada: dessaturação significativa ao exercício (SatO₂ mínima por oximetria 85%) e com interrupção do exame no segundo minuto. Polissonografia: alterações do sono relacionadas a doença pulmonar obstrutiva e dessaturação significativa (SatO₂ mínima por oximetria 83%). Ecocardiograma com *doppler* transtorácico revelou dilatação de cavidade direita, insuficiência tricúspide funcional que permite estimar PSAP de 44mmHg, cavidades esquerdas normais, veia cava inferior dilatada.

CONDUTA E EVOLUÇÃO

Paciente recebeu broncodilatadores (ipratrópio, fenoterol, teofilina em doses fixas). Foi indicada oxigenoterapia, durante pelo menos 15 horas ao dia, idealmente contínua. Recebeu diltiazem, além de cursos de furosemida. Faz uso freqüente de antibióticos e esquema rotativo no inverno, bem como vacinação regular antiinfluenza e antipneumocócica. Eventualmente recebe cursos de prednisona em exacerbações mais graves.

Com o tratamento empregado, houve melhora sintomática parcial, mas a gravidade de HAP não se alterou significativamente em ecocardiograma de controle (PSAP 42mmHg). Paciente foi avaliado para o programa de reabilitação pulmonar.

COMENTÁRIOS

Em geral, a HP em pacientes com DPOC tem boa correlação com a gravidade da doença de base, isto é, ocorre em pacientes nos estágios avançados. Sua etiologia é multifatorial, sendo a hipoxia alveolar sustentada o maior estímulo agudo e crônico que culmina na elevação das pressões arteriais pulmonares. Outro fator que freqüentemente agrava a HP em pacientes com DPOC é a piora da hipoxemia durante o sono. Entretanto, ainda existem controvérsias. Já se disse que “pacientes com doença pulmonar obstrutiva morrem com *cor pulmonale*, mas não de *cor pulmonale*” (David Flenley*). Mas não se pode negar que representa um indicador de estágio avançado da doença. Mesmo que o prognóstico da DPOC seja de irreversibilidade, as medidas tomadas para enfrentar abrangentemente a doença de base e a cardiopatia resultante

podem trazer benefícios ao paciente, principalmente se forem precoces e sustentadas. Neste caso, oxigenoterapia domiciliar e o conjunto de medidas para diminuir a freqüência e intensidade de episódios agudos, que levam à exacerbação da hipoxemia e acidose respiratória, parecem ter reduzido a deterioração do paciente, mesmo que o controle ecocardiográfico não tenha identificado redução da hipertensão pulmonar. Não se descarta, neste paciente, a validade de emprego de vasodilatador sistêmico associado a oxigenoterapia.

DISCUSSÃO

Nas últimas décadas identificaram-se casos de HP associados a condições clínicas bem definidas, mas nas quais falta o entendimento do mecanismo de produção de HP. São exemplos a infecção pelo HIV, a hipertensão portopulmonar, a síndrome do óleo tóxico (óleo para cozinhar produzido com a semente de colza, que é uma variedade de couve comestível, de comercialização ilegal), e ainda o de medicações como anorexígenos (aminorex, fenfluramina e dexfenfluramina) e anticoncepcionais, entre outros. Alguns classificam esses casos como de hipertensão pulmonar primária (HPP), outros consideram como hipertensão pulmonar secundária^(5,9,10).

A hipertensão pulmonar poderia, entretanto, ser entendida como: 1) secundária, com doença de base e etiopatogenia conhecidas, 2) associada, com uma condição clínica estabelecida, mas etiopatogenia desconhecida, e 3) primária, com associação clínica e etiopatogenia desconhecidas, podendo ainda ser 4) mista, condição em que os níveis de hipertensão pulmonar são superiores aos explicados pela condição básica, sugerindo fator adicional (Tabelas 2 e 3). Vale considerar que HP inexplicada ou idiopática ocorre em indivíduos predispostos, que desenvolvem a doença após exposição a estímulos intrínsecos (como se admite na HPP) ou extrínsecos (como se identifica na hipertensão pulmonar associada). Com o desenvolvimento das pesquisas sobre a etiopatogenia da HPP, existe tendência óbvia de que a HP dita associada passe para a categoria da HP secundária^(4,5,13).

As HP secundárias são mais comuns, com elevações menos acentuadas da pressão pulmonar média (raramente > 40mmHg), enquanto as hipertensões de mecanismo idiopático ou inexplicado têm perfil hemodinâmico com valores bem mais elevados de pressão na artéria pulmonar (pressão média > 60mmHg e sistólica > 100mmHg), e conseqüências hemodinâmicas correspondentes^(5,9,10).

A HPP tem prognóstico reservado, com sobrevida média entre dois e três anos. A sobrevida de pacientes com HP associada parece ser melhor do que a da HPP, tendo inclusive havido relatos de recuperação clínica e hemodinâmica em casos de condição associada tratável. A so-

* Voelker NF. New concepts in the treatment of pulmonary hypertension in chronic obstructive lung disease. Postgraduate course. ATS International Conference, San Diego, USA, 23 de abril de 1999.

brevidade de pacientes com hipertensão secundária guarda relação com a doença de base, em que a instalação da hipertensão pulmonar é um sinal de agravamento evolutivo do quadro^(9-12,15,16).

A incidência anual estimada de HPP na população geral dos EUA e Europa Ocidental é de 0,5 a 2 casos por milhão de pessoas, afetando mais mulheres do que homens, numa relação de 1,7:1. Em 6% dos pacientes encontra-se um elo familiar. A forma familiar foi ligada ao cromos-

soma 2q31-32, sendo uma doença hereditária autossômica dominante com penetrância incompleta. Em 23.828 necropsias no Hospital Johns Hopkins, entre 1944 e 1981, em pacientes a partir de um ano de idade, a prevalência de HP idiopática foi de 0,13% (1.300 casos por milhão). HP idiopática é cerca de 1% dos casos de *cor pulmonale* encontrados em autópsias^(1,9,17,18).

Em vários subgrupos de pacientes tem sido encontrada incidência de HP idiopática mais elevada do que a de HPP

TABELA 2
Proposta de classificação da hipertensão arterial pulmonar

	HAP secundária	HAP associada	HAP mista	HAP primária
Doença de base	Presente	Ausente	Presente	Ausente
Fatores associados	Não relevante	Presentes	Presentes	Ausentes
Etiopatogenia conhecida	Presente	Ausente	Parcialmente presente	Ausente

TABELA 3
Causas e associações da hipertensão pulmonar

Categoria	Exemplos
Doença cardíaca	
Congênita	Defeito do septo atrial, síndrome de Eisenmenger
Doença cardíaca do ventrículo esquerdo	Estenose mitral, insuficiência cardíaca esquerda
Doença respiratória	
Doença intrínseca do parênquima pulmonar ou das vias aéreas	DPOC, doença pulmonar intersticial
Controle anormal da ventilação	Síndrome pós-encefalite
Anormalidade da parede torácica	Cifoescoliose
Doença vascular pulmonar	Esclerodermia
Doença sistêmica afetando o pulmão	Doenças do tecido conjuntivo
Doença tromboembólica	
Trombos	Trombos disseminados em pequenos vasos, trombos provenientes do sistema venoso
Tumor	Linfangite carcinomatosa
Corpo estranho	Talco, ovos de esquistossoma
Dieta e drogas	
Anorexígenos	Aminorex, fenfluramina
Óleo de colza	Síndrome do óleo tóxico
Triptofânio	Síndrome mialgia-eosinofilia
Miscelânea	Crack inalado, quimioterápicos
Infecções	
Viral*	HIV

Adaptado da referência 1

- * Há recentes relatos anedóticos de HPP em pacientes portadores de hepatite crônica por vírus C, sem hipertensão porta

na população em geral, levantando a suspeita de uma condição associada concomitante. Em consumidores de anorexígenos por mais de três meses, o risco absoluto de ocorrência de HP foi calculado ser 30 vezes maior do que em não consumidores, podendo atingir 25 a 50 casos por milhão por ano. Em 2.459 pacientes clínicos com cirrose confirmada por biópsias, a prevalência de HP foi de 0,61%. Nos portadores de hipertensão portal a incidência de HP sobe para 2%. Em pacientes infectados pelo HIV, a incidência de HP idiopática é de 0,5%. Recentemente, foi verificada elevada prevalência de disfunção de tireóide em pacientes com HPP, chegando a constatar até 22% de pacientes com hipotireoidismo concomitante^(9,19-24).

Na esclerose sistêmica progressiva, a hipertensão pulmonar está presente em até 50% dos pacientes, sendo mais freqüente na variante da síndrome de CREST, em que pode ocorrer mesmo em ausência de fibrose pulmonar significativa (arteriopatia plenoxênica). No lúpus eritematoso sistêmico, a hipertensão pulmonar está presente ao redor de 14% dos pacientes. Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica é estimada ocorrer em cerca de 0,5% de pacientes que sobreviveram a um episódio de TEP aguda, usualmente não diagnosticado e não tratado. A comunicação interatrial constitui 30 a 40% das doenças cardíacas congênitas do adulto, com os sintomas de HP ocorrendo em geral após a 4ª década, complicada com Eisenmenger somente em 5 a 10% dos casos⁽²⁵⁻³³⁾.

Hipertensão pulmonar é a principal complicação cardiovascular da DPOC e seu desenvolvimento constitui-se em um ponto de inflexão na história natural da doença. Estima-se que, nos Estados Unidos da América, de 10% a

30% das admissões hospitalares por insuficiência cardíaca congestiva sejam devidas à hipertrofia e falência do ventrículo direito. Estudos de necropsia têm demonstrado a presença de hipertrofia do ventrículo direito em 40% de pacientes com DPOC. *Cor pulmonale* aumenta em prevalência com o aumento da limitação ao fluxo aéreo: está presente em até 40% em pacientes com $VEF_1 < 1$ litro, e em 70% quando o VEF_1 está abaixo de 0,6 litro. A prevalência de *cor pulmonale* é maior em pacientes com hipercapnia, hipoxemia e policitemia⁽³⁴⁻³⁶⁾.

Hipertensão pulmonar pode ser determinada por vários mecanismos, agindo independente ou sinergicamente, como ilustrado na Tabela 4. Outra maneira de abordar os mecanismos produtores de hipertensão pulmonar é dividi-los em categorias: pré-capilar (arterial ou arteriolar, como na HPP ou na embolia pulmonar), passiva (venosa ou venocapilar, como na insuficiência cardíaca esquerda) e reativa (componentes pré-capilar e venoso, como na estenose mitral de longa evolução)^(1,37,38).

Na hipertensão pulmonar primária, três elementos constituem o substrato histopatológico: vasoconstrição, remodelamento das paredes vasculares e trombose arterial *in situ*. Entende-se por remodelamento vascular a hiperplasia e fibrose endotelial, a hipertrofia muscular de pequenas artérias e arteríolas, as lesões plexiformes e a obliteração das arteríolas e pequenas artérias afetadas. Doença veno-oclusiva concomitante está presente em menos de 10% dos pacientes com HPP⁽³⁹⁻⁴²⁾.

Credita-se um papel importante à vasoconstrição como desencadeadora do processo que resultará em hipertensão pulmonar sustentada. Um desequilíbrio do tônus vas-

TABELA 4
Mecanismo de hipertensão pulmonar

Mecanismo	Exemplos
Aumento do fluxo sanguíneo pulmonar	Doença cardíaca congênita com <i>shunt</i> esquerda-direita, marcado aumento do débito cardíaco (anemia grave), bronquiectasias difusas com <i>shunts</i> arteriais sistêmico-pulmonares
Anormalidades das artérias pulmonares: aumento da resistência ao fluxo ou da perda de parênquima vascularizado	Embolia pulmonar, fibrose pulmonar, sarcoidose, esclerodermia, ressecção pulmonar extensa, DPOC grave, deformidade torácica (cifoescoliose, <i>pectus excavatum</i> grave), esquistossomose, infiltração inflamatória ou neoplásica extensa
Anormalidades das arteríolas pulmonares: vasoconstrição e/ou obliteração	Hipóxia (p. ex.: altitude), DPOC, síndromes de hipoventilação (p. ex.: apnéia do sono), acidose, substâncias tóxicas, hipertensão pulmonar primária
Anormalidades nas veias ou vênulas pulmonares: aumento da pressão venosa ou da resistência vascular	Hipertensão atrial esquerda (estenose mitral, insuficiência cardíaca esquerda), trombose venosa pulmonar, doença pulmonar veno-oclusiva, mediastinite (p. ex.: por metisergida)
Aumento da viscosidade sanguínea	Policitemia vera, reação leucemóide
Aumento da pressão intratorácica	DPOC, ventilação mecânica (especialmente com pressão expiratória final positiva)

Adaptado da referência 37.

cular pode levar à hiper-reatividade vascular e à vasoconstrição, que, quando prolongada, é seguida pelas manifestações proliferativas na parede arterial (remodelamento) e trombose. Vários estímulos têm sido relacionados como iniciadores desse processo. Como o endotélio vascular pulmonar é sede de síntese e metabolização de muitos mediadores vasoativos, admite-se que a disfunção de células endoteliais possa ser o elo essencial entre o estímulo inicial e o estabelecimento de HP estável. Mesmo em situações em que o mecanismo de HP pode ser explicado por altos fluxos pulmonares ou hipertensão venocapilar, a persistência dessas condições leva à vasoconstrição e remodelamento vascular pulmonar semelhantes aos encontrados em hipertensão pulmonar primária^(5,10,43-46).

Os sintomas e sinais de HP são inespecíficos e podem ser confundidos com diversas doenças (Tabela 5). Uma vez evidenciada a HP, o desafio do diagnóstico é encontrar uma causa secundária que explique a hipertensão, ou reconhecer uma condição associada. Chega-se ao diagnóstico de hipertensão pulmonar primária por exclusão. A Figura 1 fornece um algoritmo de investigação de pacientes com HP estabelecida^(10,47-49).

O tratamento da hipertensão pulmonar secundária é dirigido primeiramente à condição de base, quando possível. Por analogia, na HP associada a abordagem inicial envolve a condição clínica identificada. O manejo da doença de base ou o afastamento de substâncias ingeridas ou inaladas consideradas tóxicas à circulação pulmonar pode ou não resultar em recuperação de níveis tensionais normais, mas sempre deve ser recomendado. Outras medidas que podem ser empregadas assemelham-se ao manejo da HPP. Entre eles destacam-se o uso dos vasodilatadores, diuréticos, anticoagulantes, oxigenoterapia e, eventualmente, transplante pulmonar ou coração-pulmão, os quais têm indicações específicas em cada doença ou situação clínica. Entretanto, podem apresentar resultados diferentes dos encontrados na HPP, isto é, o fato de de-

monstrar benefício nesta doença não autoriza o seu uso baseado em evidências em outras etiologias de HP^(19,50-56).

O tratamento da HPP apresentou significativos avanços nos últimos 15 anos. As principais conquistas foram: a) a constatação de que anticoagulação aumenta a sobrevivência; b) a eficácia de vasodilatadores – bloqueadores dos canais de cálcio – em doses altas via oral, principalmente quando há resposta ao teste imediato; c) o emprego da prostaciclina endovenosa e de seus análogos; e d) as técnicas de transplante de pulmão. Numa percentagem substancial de pacientes com hipertensão pulmonar primária tem havido melhora clínica sustentada e prolongamento da vida. Alguns outros sucessos terapêuticos em casos de hipertensão pulmonar associada têm levado à idéia de que o conceito irreversibilidade da hipertensão pulmonar idiopática deveria ser reexaminado. Também existem relatos, apesar de raros, de remissão espontânea. Entretanto, hoje em dia ainda se considera a HPP uma doença progressiva e incurável^(9-12,57).

A abordagem atual da HPP baseia-se no uso de vasodilatadores e de anticoagulantes. No entanto, medidas gerais também são importantes, como ingerir dieta hiposódica, restringir atividades físicas vigorosas, manter o peso corporal dentro do ideal, evitar medicações que exacerbem a HP como descongestionantes vasoativos ou beta-bloqueadores, bem como ambientes com baixa pressão parcial de oxigênio, além de suplementar oxigênio conforme indicações específicas (repouso, exercício e/ou sono). O uso de diuréticos (furosemida) em casos de sintomas congestivos deve ser judicioso, para evitar redução acentuada da pré-carga; a espironolactona pode ser usado se há ascite. Alguns autores recomendam o uso de digitálicos mesmo em pacientes sem comprovada insuficiência ventricular esquerda, a fim de compensar os efeitos inotrópicos negativos dos bloqueadores dos canais de cálcio^(9,10,48,57).

Os vasodilatadores testados com melhor resposta são os antagonistas dos canais de cálcio para uso oral e o epoprostenol (prostaciclina) para uso endovenoso (Tabela 6). Dentre os bloqueadores dos canais de cálcio, os

TABELA 5
Principais diagnósticos diferenciais de hipertensão pulmonar*

Doença pulmonar obstrutiva crônica	Pericardite constrictiva
Doença intersticial pulmonar difusa	Estenose aórtica
Asma	Insuficiência renal crônica
Tromboembolia pulmonar recorrente	Anemia (grave)
Neoplasia pulmonar	Cifoesciose
Obstrução em via aérea alta	Obesidade
Insuficiência cardíaca esquerda	Síndromes de hiperventilação
Cardiopatia isquêmica	Descondicionamento físico
Miocardopatia hipertrófica	Dispnéia psicogênica

Adaptado das referências 11 e 12.

* Doenças que podem produzir sintomas semelhantes à HAP, mesmo sem pressões arteriais pulmonares concomitantemente elevadas. No entanto, algumas dessas entidades podem ao longo de sua evolução desenvolver HP.

TABELA 6
Vasodilatadores empregados no tratamento da hipertensão pulmonar primária

Fármaco	Via de administração	Dose
Nifedipina	Oral	30-240mg/dia
Diltiazem	Oral	120-900mg/dia
Epoprostenol	Intravenosa	2-20ng/kg/min
Adenosina	Intravenosa	50-200µg/kg/min
Óxido nítrico	Inalatória	5-80ppm
Iloprost	Inalatória	100-200µg/dia

Adaptado da referência 9

mais testados foram a nifedipina e o diltiazem, mas recentemente novos agentes como nicardipina e amlodipina também têm sido usados. Outros vasodilatadores orais têm sido usados com resposta variável, como nitratos, hidralazina, prazosin e inibidores da enzima conversora da angiotensina. O uso terapêutico da adenosina e do óxido nítrico atualmente ainda é terapêutica de segunda linha, sobretudo nas exacerbações^(9,10,57-61).

O uso racional de vasodilatadores é baseado na premissa de que vasoconstrição pulmonar está sempre pre-

sente, em graus variados, e que mesmo pequenas reduções na pós-carga do ventrículo direito produzirão substancial melhora no débito cardíaco. Os vasodilatadores parecem tornar-se menos efetivos à medida que a doença progride, por causa do desenvolvimento de obstrução vascular fixa. A meta hemodinâmica da terapia vasodilatadora para HP é reduzir a pressão arterial pulmonar e aumentar o débito cardíaco sem sintomas de hipotensão arterial sistêmica e sem redução da saturação arterial de oxigênio, que são os principais efeitos adversos nesta cir-

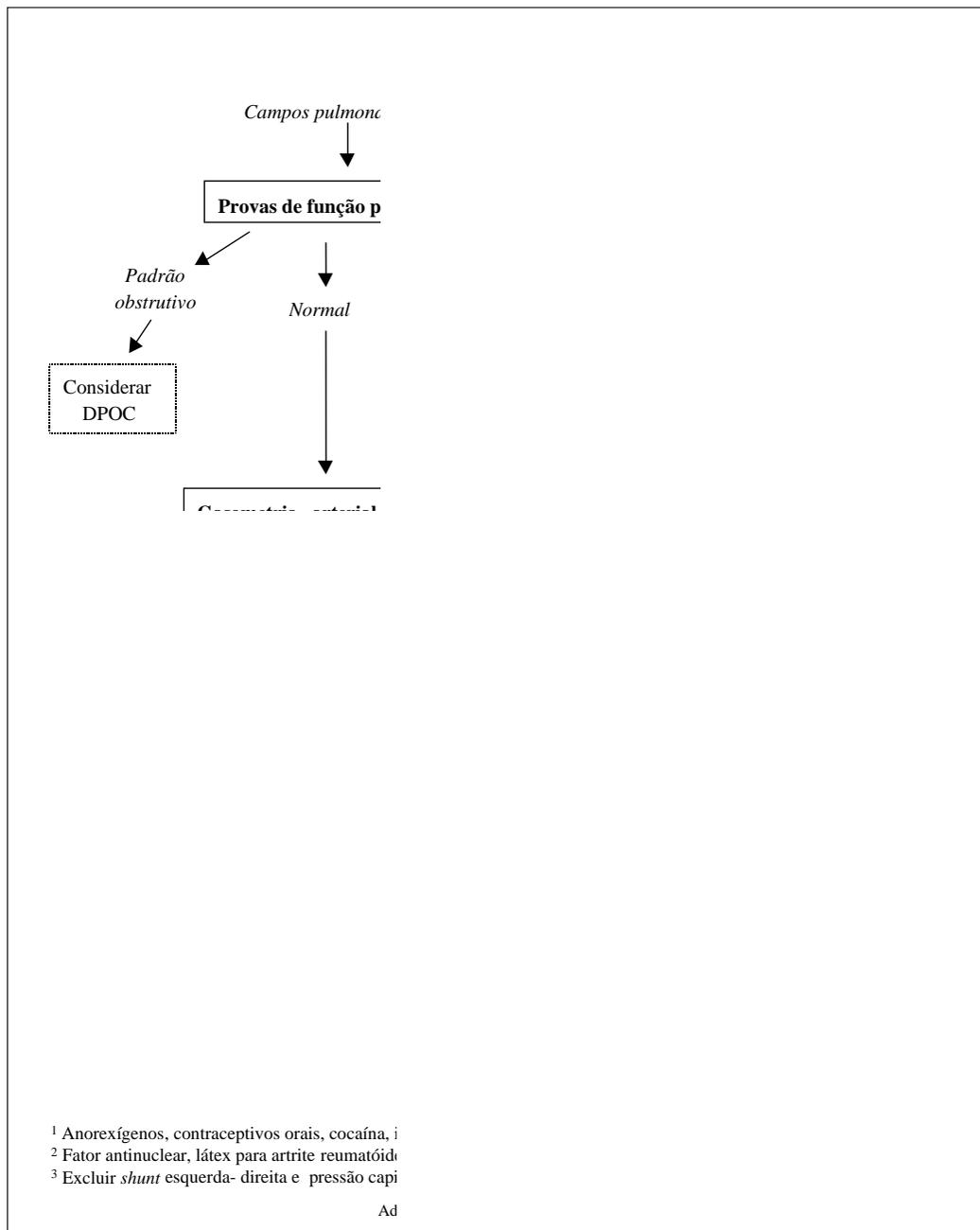


Figura 1 - Algoritmo para investigação de hipertensão pulmonar

cunstância. Deve-se considerar que todos os vasodilatadores disponíveis são efetivos em ambas as circulações, sistêmica e pulmonar. Acentue-se que mesmo pequenas reduções na sobrecarga do ventrículo direito poderiam aumentar substancialmente o débito cardíaco^(9,10,57).

A resposta aguda aos vasodilatadores (em geral, óxido nítrico inalado ou infusão de adenosina ou epoprostenol) identifica acuradamente pacientes com vasorreatividade pulmonar e que são prováveis em responder à terapia oral de longa duração. Não há outras variáveis hemodinâmicas ou demográficas que possam predizer vasorreatividade. Neste sentido, o consenso do Colégio Americano de Médicos do Tórax sobre HPP recomenda fortemente que antes de iniciar vasodilatadores orais deve-se testar a vasorreatividade. O próprio critério de queda significativa na RVP não é unânime, mas, em geral, redução > 20% na RVP associado a redução > 20% da PAP média corresponde a teste positivo para reatividade vascular e potencial de resposta a longo prazo. A utilidade dos vasodilatadores orais é controversa em pacientes que durante o desafio vasodilatador têm redução aguda na RVP resultando de aumento do débito cardíaco sem uma queda na pressão da artéria pulmonar média. Embora nestes casos a tolerância ao exercício possa melhorar, a função ventricular direita pode ser afetada adversamente^(9,10,57,62,63).

Os pacientes ditos “responsivos”, que não representam mais que 30% dos casos de HPP, devem receber bloqueadores dos canais de cálcio em dose elevada, geralmente maiores que as utilizadas para hipertensão arterial sistêmica (Tabela 6). Os pacientes “não responsivos” com classe funcional I ou II da NYHA devem receber anticoagulação e manter acompanhamento. Neste último grupo, o uso de vasodilatadores é controverso, pois a eficácia dos bloqueadores do cálcio não está comprovada e a administração de epoprostenol, por ser extremamente onerosa, não foi avaliada quanto ao seu custo-efetividade e em geral tem sido usada como ponte para o transplante pulmonar. Os pacientes com classe III ou IV “responsivos” no teste agudo, mas que não melhoraram com uso de vasodilatadores orais, ou pacientes classe III-IV “não responsivos” são candidatos ao uso de epoprostenol^(9,10,57).

O princípio para o uso da anticoagulação repousa na identificação de trombose *in situ* na rede vascular pulmonar associada ao remodelamento vascular, principalmente na HPP. Anticoagulação de longo prazo, reduzindo ou impedindo o processo trombótico local, tem prolongado a vida de pacientes com variável redução nos sintomas. Além disso, a trombose venosa secundária a insuficiência ventricular direita e a imobilidade prolongada são frequentes nesses pacientes. Preconizam-se cumarínicos em doses para obter INR em torno de 2,0 (entre 1,5 e 2,5)^(9,10,64,65).

No início da década de 1990, o lançamento da prostaciclina (PGI₂), o epoprostenol, um produto normal das células endoteliais, com ações vasodilatadoras sobre as circulações pulmonar e sistêmica, inibição da adesividade plaquetária e efeitos antiproliferativos, significou um grande avanço no tratamento da hipertensão pulmonar. Na HPP, o epoprostenol, utilizado inicialmente para testar a responsividade da circulação pulmonar em curta duração, mostrou-se também benéfico para vasodilatação de longa duração, mesmo em pacientes sem ou com pouca resposta à infusão aguda de teste, provavelmente por efeitos outros que a vasodilatação. Todos os estudos controlados têm mostrado a vantagem do uso do epoprostenol na redução da pressão pulmonar, redução da dispnéia e melhora da capacidade de movimentação dos pacientes graves. E, acima de tudo, melhora significativa da sobrevida em relação aos pacientes tratados convencionalmente. Alguns pacientes têm recebido epoprostenol por quase dez anos, com resposta hemodinâmica e clínica sustentadas. Uma desvantagem é que o epoprostenol, por sua curta meia-vida, necessita ser usado em infusão contínua, através de bomba de infusão em vaso central^(9,10,66).

Mais recentemente, um análogo inalatório estável do epoprostenol, o iloprost, tem sido testado, aprovado e liberado para uso em vários países da Europa. O iloprost causa vasodilatação pulmonar mais seletiva, aumenta o débito cardíaco, melhora a oxigenação venosa e arterial. A experiência atual excede a quatro anos de uso, com resultados favoráveis^(67,68).

A septostomia atrial é um procedimento cirúrgico empregado em pacientes com insuficiência cardíaca direita refratária, visando descomprimir o átrio direito, melhorar o enchimento ventricular esquerdo e, conseqüentemente, o transporte de oxigênio sistêmico. A outra técnica cirúrgica empregada na HPP é o transplante pulmonar ou coração-pulmão, que é reservado para pacientes com classe funcional III ou IV que não responderam ao tratamento clínico. O momento preciso da indicação do transplante ainda é obscuro. Tendo em vista que o tempo de espera em lista de receptores é o dobro para os casos combinados coração-pulmão e que a função ventricular direita gravemente reduzida melhora substancialmente mesmo sem o transplante cardíaco associado, tem-se optado atualmente pelo transplante pulmonar isolado. Não há relatos de recorrência após o transplante^(9,10).

A Figura 2 resume o tratamento dos pacientes com HPP.

A sobrevida média relatada na coorte de pacientes com HPP do Instituto Nacional de Saúde norte-americano foi de 2,8 anos. O uso de anticoagulantes orais dobra a sobrevida em três anos e aqueles pacientes que respondem aos bloqueadores dos canais de cálcio alcançam sobrevida de 95% em cinco anos. Nos pacientes que respondem



Figura 2 – Tratamento da hipertensão pulmonar primária

ao emprego de drogas vasodilatadoras a sobrevida independe do uso concomitante de anticoagulantes. Dos pacientes com classe funcional III e IV da NYHA que foram tratados com epoprostenol, cerca de 54% estavam vivos no 5º ano de acompanhamento, comparados com somente 27% no grupo controle. Os resultados do transplante pulmonar isolado evidenciam sobrevida em um ano de 65 a 70%, o que é significativamente pior se comparado com os transplantes por outras pneumopatias. A maioria dos pacientes morre por insuficiência cardíaca direita progressiva, mas morte súbita é causa do óbito em até 7% dos casos^(9,16).

Pelo exposto, o tratamento da HPP pode ser dividido em antes e depois do emprego das prostaciclina, particularmente do epoprostenol e seu análogo iloprost.

CONCLUSÃO

Para o pneumologista, hipertensão pulmonar sustentada é uma possibilidade clínica no decorrer de evolução de pneumopatia que envolva a circulação pulmonar, na investigação diagnóstica de dispnéia ou mesmo em consultorias. Esta é uma condição potencialmente grave, que interfere na vida do paciente, indo de limitação ao exercí-

cio até o estabelecimento de *cor pulmonale* e óbito. Hipertensão pulmonar pode ser secundária a doenças com repercussão sobre a circulação pulmonar, ser associada a condições identificadas, mas sem mecanismo entendido, ou ser primária, isto é, sem associações e mecanismos reconhecidos. Vasoconstrição e remodelamento vascular podem ser mecanismos primários ou secundários do aumento da resistência vascular pulmonar e jogam um papel importante na sustentação da hipertensão pulmonar. Métodos não invasivos, como ecocardiograma *doppler* podem estimar as pressões cardiovasculares e permitir diagnóstico não invasivo da hipertensão pulmonar. Recentes avanços do tratamento da hipertensão pulmonar idiopática, com uso racional de vasodilatadores e anticoagulantes tradicionais, e de novos vasodilatadores – principalmente do epoprostenol – aumentaram a resposta ao tratamento e a sobrevida de muitos pacientes. Em alguns casos de hipertensão pulmonar associada, pode haver recuperação completa. Transplantes pulmonar ou cardiopulmonar são recursos de reserva que podem aumentar a sobrevida em casos selecionados. Novos vasodilatadores e terapia gênica são perspectivas, em face de pesquisas em andamento.

REFERÊNCIAS

1. Fishman AP. Fishman's pulmonary disease and disorders. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1998;1233-1296.
2. Grippi MA. Pulmonary pathophysiology. Philadelphia: JB Lippincott, 1995.
3. Leff AR, Schumacker PT. Respiratory physiology: basics and applications. Philadelphia: WB Saunders, 1993.
4. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-223.
5. Rubin LJ, Barst RJ, Kaiser LR, et al. ACCP Consensus Statement. Primary pulmonary hypertension. *Chest* 1993;104:236-250.
6. Masuyama T, Kodama K, Kitabatake A, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. *Circulation* 1986;74:484-492.
7. Nagueh SF. Noninvasive evaluation of hemodynamics by Doppler echocardiography. *Curr Opin Cardiol* 1999;14:217-224.
8. Borgeson DD, Seward JB, Miller Jr FA, Oh JK, Tajik AJ. Frequency of Doppler measurable pulmonary artery pressures. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:832-837.
9. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111-117.
10. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998;352:719-725.
11. Quadros AS, Silva PM, Faccin CS, Menna-Barreto SS. Hipertensão pulmonar primária. *Arq Bras Cardiol* 1997;68:385-390.
12. Menna-Barreto SS, Faccin CS, Silva PM, Quadros AS. Hipertensão pulmonar primária: revisão concisa. *Rev Hosp Clín Porto Alegre* 1998;18:88-94.
13. Bersácola SH, Pereira CAC, da Silva RCC, Ladeira RM. Dispneia crônica de causa indeterminada: avaliação de um protocolo de investigação em 90 pacientes. *J Pneumol* 1998;24:283-297.
14. Murray JF, Nadel JA. Textbook of respiratory medicine. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994.
15. Hughes JD, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension: an analysis of 28 cases and a review of the literature. *Medicine* 1986;65: 56-72.
16. D'Alonzo GG, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a natural prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-349.
17. Loyd J, Primm AK, Newman JH. Familial primary pulmonary hypertension: clinical patterns. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:194-197.
18. Morse JH, Jones AC, Barst RJ et al. Mapping of familial primary pulmonary hypertension locus (PPH1) to chromosome 2q31-32. *Circulation* 1997;95:3603-3606.
19. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;335: 609-616.
20. McDonnell PJ, Toye PA, Hutchins GM. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related? *Am Rev Respir Dis* 1983;127:437-441.
21. Hadengue A, Behayoun MK, Lebrec D, Benhamoun JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991;100:520-528.
22. Speich R, Jenni R, Opravil M, Pfab M, Russi EW. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 1991;100:1268-1271.
23. Opravil M, Pechere M, Speich R, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:990-995.
- 23b. Goulart AE, Lopes AJ, Jansen JM, Pozobon EX, Carvalho MN, Lima DB. Hipertensão pulmonar primária em um paciente HIV+. *J Pneumol* 1998;24:375-378.
24. Curnock AL, Dweik RA, Higgs BH, Saadi HF, Arroliga AC. High prevalence of hypothyroidism in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Med Sci* 1999;318:289-292.
25. Hunninghake GW, Fauci AS. Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:471-503.
26. Stupi AM, Steen VD, Owens GR, Barnes EL, Rodnan GP, Medsger TA. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986;29:515-524.
27. Ungerer RG, Tashkin DP, Furst D, et al. Prevalence and clinical correlates of pulmonary arterial hypertension in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1983;75:65-74.
28. Murata I, Takenaka K, Yoshinoya S, Kikuchi K, Kiuchi T, Tanigawa T, Ito K. Clinical evaluation of pulmonary hypertension in systemic sclerosis and related disorders: a Doppler echocardiographic study of 135 Japanese patients. *Chest* 1997;111:36-43.
29. Winlow TM, Ossipov MA, Fazio GP, Simonson JS, Redberg RF, Schiller NB. Five-year follow-up study of the prevalence progression of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1995;129:510-515.
30. Rich S, Levitski S, Brundage BH. Pulmonary hypertension from chronic pulmonary thromboembolism. *Ann Intern Med* 1988;108:425-434.
31. Fedulo PF, Auger WR, Channick RN, Moser KM, Jamieson SW. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 1995;16: 353-374.
32. Bergin CJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the disease, the diagnosis, and the treatment. *Semin Ultrasound CT MR* 1997;18:383-391.
33. Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. *N Engl J Med* 2000;342:235-249.
34. Fishman AP. Chronic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1976;114: 775-794.
35. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease: part one. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150: 833-852.
36. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease: part two. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150: 1158-1168.
37. Alpert JS. Pulmonary hypertension. In: Goldman L, Bennett JC. Textbook of medicine. 21st ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000;273-279.
38. Marshall BE, Marshall C. Pulmonary hypertension. In: Crystal RG, West JB, et al. The lung: scientific foundations. 1st ed. New York: Raven Press, 1991;1177-1187.
39. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Primary pulmonary hypertension: a pathologic study of the lungs in 156 clinically diagnosed cases. *Circulation* 1970;42:1163-1184.
40. Bjornsson J, Edwards WD. Primary pulmonary hypertension: a histopathologic study of 80 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60:16-25.
41. Pietra GG, Edwards WD, Kay JM, et al. Histopathology of primary pulmonary hypertension: a qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute primary pulmonary hypertension registry. *Circulation* 1989;80:1198-1206.
42. Rich S. Clinical insights into the pathogenesis of primary pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:2375-2415.
43. Palevsky HI, Schloo BL, Pietra GG, et al. Primary pulmonary hypertension: vascular structure, morphometry, and responsiveness to vasodilator agents. *Circulation* 1989;80:1207-1221.

44. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214-221.
45. Giaid D, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732-1739.
46. Rabinovitch M. Mechanisms of pulmonary hypertension in chronic high flow states. In: Weir EK, Reeves JT, eds. *Pulmonary vascular physiology and pathophysiology*. New York: Marcel Dekker, 1989;469-512.
47. Rich S. Primary Pulmonary Hypertension. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill. 1998;1466-1468.
48. Ricciardi MJ, Rubenfire M. How to manage primary pulmonary hypertension. *Postgrad Med* 1999;105:45-56.
49. Salvaterra CG, Rubin LJ. Investigation and management of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1414-1417.
50. Douglas JG, Munro JF, Kitchen AH, Muir AL, Proudfoot AT. Pulmonary hypertension and fenfluramine. *Br Heart J* 1981; 283:881-886.
51. Thurnheer R, Jenni R, Russi EW, Greminger P, Speich R. Hyperthyroidism and pulmonary hypertension. *J Intern Med* 1997;242:185-188.
52. Handa S, Akaishi M, Iwanaga S, et al. Prognosis of patients with primary pulmonary hypertension. *J Cardiol* 1989;19:877-884.
53. Gomez-Sanches MA, Saenz de la Calzada C, Gomes-Pajuelo C, Martinez Tello FJ, Mestre de Juan MJ, James TN. Pulmonary hypertension due to toxic oil syndrome: a clinic pathologic study. *Chest* 1989; 95:325-331.
54. Kleiger RE, Boxer M, Ingham RE, Harrison DC. Pulmonary hypertension in patients using oral contraceptives: a report of six cases. *Chest* 1976;69:143-147.
55. Rounds S, Cutaia MV. Pulmonary hypertension: pathophysiology and clinical disorders. In: Baum GL, Crapo JD, Celli BR, Karlinsky JB. *Textbook of pulmonary disorders*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Press, 1998;1273-1295.
56. Sanchez O, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases. *Thorax* 1999;54:273-277.
57. Wanstall JC, Jeffery TK. Recognition and management of pulmonary hypertension drugs 1998;56:989-1007.
58. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76-81.
59. Shapiro SM, Oudiz RJ, Cao T et al. Primary pulmonary hypertension: improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:343-349.
60. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 338:273-277.
61. Ribas J, Angrill J, Barberá JA, Garcia-Pagán JC, Roca J, Bosch J, Rodriguez-Roisin R. Isosorbide-5-mononitrate in the treatment of pulmonary hypertension associated with portal hypertension *Eur Respir J* 1999;13:210-212.
62. Robbins IM, Christman BW, Newman JH, Matlock R, Loyd JE. A survey of diagnostic practices and use of epoprostenol in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114:1269-1275.
63. Menna-Barreto SS, Freitas FM. A nifedipina no tratamento da hipertensão pulmonar: I - Hipertensão pulmonar primária. *Arq Bras Cardiol* 1986;46:359-364.
64. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersch BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension; natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580-587.
65. Frank H, Mlczoch J, Huber K, Schuster E, Gurtner HP, Kneussl M. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest* 1997;112:714-721.
66. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334:296-301.
67. Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R, Ghofrani A, Grimminger F, Seeger W. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996;124:820-824.
68. Olschewski H, Ghofrani A, Walmrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F, Seeger W. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:600-607.