



Treatment of pulmonary arterial hypertension

Manejo farmacológico da hipertensão arterial pulmonar

Cláudia Pires Ricachinevsky¹, Sérgio Luís Amantéa²

Resumo

Objetivo: Estabelecer uma revisão acerca do manejo diagnóstico e terapêutico da hipertensão pulmonar na população pediátrica, com ênfase nos aspectos farmacológicos.

Fontes de dados: Busca eletrônica de publicações nas bases de dados MEDLINE/PubMed, LILACS e *Cochrane Collaboration*. Estabeleceu-se uma estratégia de busca priorizando a identificação de ensaios clínicos (controlados ou não controlados), revisões sistemáticas e diretrizes publicados nos últimos 10 anos.

Síntese dos dados: Muitos avanços têm sido incorporados ao conhecimento da hipertensão pulmonar nos últimos anos. Aspectos relativos a diferenças nos mecanismos fisiopatológicos da doença entre as diferentes faixas etárias têm modificado o tratamento e o prognóstico dos pacientes. Uma ação combinada de propriedades vasodilatadoras mais seletivas e ação antiproliferativa e o emprego de novas drogas representam princípios fundamentais das novas propostas terapêuticas. Para considerar benefícios associados à utilização dessas novas terapêuticas, é fundamental que cada paciente tenha a sua doença adequadamente diagnosticada, classificado o grau de comprometimento da doença e a sua capacidade de reatividade vascular estabelecida, o que é mais difícil na população pediátrica.

Conclusão: Até o momento, não existe um tratamento que possa ser considerado ideal para o manejo da hipertensão pulmonar. Considerando a possibilidade do emprego de novas drogas, a maioria dos estudos existentes foi conduzida em populações adultas. Poucos dados são disponíveis para crianças, sendo a maioria ensaios clínicos não controlados e séries de casos. Considerando diferenças já estabelecidas entre os mecanismos da doença e aspectos prognósticos entre as diferentes faixas etárias, é difícil afirmar que tais drogas possam ser incorporadas, com as mesmas indicações e os mesmos resultados, ao tratamento da hipertensão pulmonar infantil.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(5 Supl):S153-65. Hipertensão arterial pulmonar, hipertensão pulmonar, óxido nítrico, bosentan, sildenafil.

Abstract

Objective: To perform a review of the diagnostic and therapeutic management of pulmonary hypertension in the pediatric population, with emphasis on pharmacological factors.

Sources: Electronic search of publications on the MEDLINE/PubMed, LILACS and Cochrane Collaboration databases. The search strategy adopted gave priority to the identification of clinical trials (controlled or uncontrolled), systematic reviews and directives published during the last 10 years.

Summary of the findings: Many advances have been incorporated into our understanding of pulmonary hypertension during recent years. Issues related to differences in the pathophysiological mechanism of the disease between different age groups have altered both the treatment and prognosis of patients. The combined effect of more selective vasodilatory properties and antiproliferative action and the employment of new drugs are the basic principles of new treatment proposals. In order to be able to gauge the benefits associated with the use of these new therapies, it is of fundamental importance that all patients have their disease correctly diagnosed, the degree of functional compromise classified and their vascular reactivity capacity established, which is more difficult with pediatric patients.

Conclusions: To date there is no treatment that can be considered ideal for the management of pulmonary hypertension. With reference to the possibility of employing new drugs, the majority of studies that have been published were undertaken with adult populations. Few data are available on children, and the majority of studies are uncontrolled trials or case series. Taking into account differences that have already been established between different age groups in terms of disease mechanisms and prognostic aspects, it is difficult to claim that these drugs can be incorporated into the treatment of childhood pulmonary hypertension with the same indications and results.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(5 Supl):S153-65. Pulmonary arterial hypertension, pulmonary hypertension, nitric oxide, bosentan, sildenafil.

1. Chefe, UTI Pediátrica, Hospital da Criança Santo Antônio, Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre, RS. Intensivista pediátrica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), RS.
2. Professor adjunto, Departamento de Pediatria, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFCMPA), Porto Alegre, RS. Chefe, Serviço de Emergência Pediátrica, Hospital da Criança Santo Antônio, Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre, RS.

Como citar este artigo: Ricachinevsky CP, Amantéa SL. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5 Supl):S153-65.

Introdução

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) ou hipertensão pulmonar (HP) é uma doença rara que acomete preferencialmente mulheres jovens, embora possa ser diagnosticada em qualquer sexo e em qualquer faixa etária¹. A incidência real é desconhecida, mas calcula-se que ocorra um a dois novos casos de HP primária por milhão de habitantes na população em geral^{2,3}.

A HP secundária é relativamente mais comum, mas freqüentemente é subdiagnosticada. Muitos pacientes apresentam um longo intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de HP, o que retarda seu tratamento e abrevia ainda mais seu prognóstico^{2,4}.

A mortalidade associada à HP é extremamente elevada. Uma vez firmado o diagnóstico, a sobrevida média entre os adultos é de 2,8 anos e inferior a 1 ano entre as crianças^{3,5}.

Nos últimos anos, recentes avanços estiveram associados a um diagnóstico mais precoce da doença e a uma maior compreensão quanto aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos. Passamos a entender melhor a associação do grau de comprometimento vascular com as manifestações clínicas apresentadas. Tais achados modificaram a sobrevida e a qualidade de vida desses pacientes.

Entretanto, na população pediátrica, o comportamento da doença é diferente. Uma maior reatividade dos vasos pulmonares impede-nos de incorporar o prognóstico estabelecido para os pacientes adultos. Por outro lado, esse aumento de reatividade pode resultar em um melhor prognóstico futuro, caso esses pacientes venham a se beneficiar com o emprego clínico de novas drogas (portadoras de ação vasodilatadora e antiproliferativa).

Definição e classificação

A HP é definida como elevação da pressão média da artéria pulmonar (PmAP) ≥ 25 mmHg (repouso) ou ≥ 30 mmHg (exercício)^{3,6}. Quando consideramos a pressão sistólica da artéria pulmonar, definimos hipertensão para valores acima de 35 mmHg². Outra definição, mais adaptável à prática pediátrica, leva em consideração a relação da pressão da artéria pulmonar (PAP) com a pressão arterial sistólica sistêmica (PAS). Assim, o critério diagnóstico de HP é: PAP > 50% da PAS⁷.

A alteração no exercício é particularmente importante em pediatria, pois a resposta do leito vascular pulmonar ao exercício e à hipoventilação é exagerada em crianças^{3,5}. Além disso, sabe-se que mais de 50% do leito vascular deve estar afetado (não responsivo ou disfuncional) para que a sintomatologia surja. No entanto, durante o exercício, principalmente nas crianças, essa ausência de resposta pode estar presente mesmo em fases bem iniciais da doença⁸.

Em 2003, ocorreu a mais recente atualização na classificação de HP, estabelecida durante o Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar da Organização Mundial da Saúde (OMS). Essa classificação foi fundamentada em avanços acerca de achados histopatológicos, de mecanismos implicados à biologia molecular e vascular, bem como às alterações genéticas (Tabela 1)⁹.

A hipertensão pulmonar primária (HPP), ou idiopática, não tem etiologia definida, é esporádica e está associada à predisposição familiar (10% dos casos). No Simpósio da OMS, o termo "hipertensão pulmonar primária" foi oficialmente modificado para "hipertensão arterial pulmonar idiopática", refletindo o caráter de exclusão em seu diagnóstico.

A HP secundária está geralmente associada a hipoxemia crônica, doença pulmonar parenquimatosa, doença tromboembólica crônica, doença cardíaca valvular de câmaras esquerdas, doença miocárdica, cardiopatia congênita ou de tecido conectivo⁸.

Fisiopatologia

Independente da etiologia associada à presença de HP, algumas alterações encontradas são comuns. Da mesma maneira, dentro de uma mesma doença associada à presença de HP, podemos observar heterogeneidade das lesões encontradas.

Nos recém-nascidos, as alterações biológicas desencadeantes da HP parecem ser: dificuldade de abertura do leito vascular e diminuição do número de artérias. Em lactentes, ocorre hiperplasia da íntima, com alterações oclusivas nas arteríolas pulmonares e alterações plexiformes. Adultos com HPP apresentam lesões plexiformes graves, com alterações aparentemente fixas no leito vascular pulmonar. Contrariamente, crianças com HPP têm mais hipertrofia da camada média dos vasos pulmonares e menos fibrose da camada íntima; conseqüentemente, possuem menos alterações plexiformes^{3,5}.

Lactentes pequenos parecem apresentar leito vascular pulmonar mais reativo, tanto em vasoconstrição quanto em vasodilatação, com crises de HP desencadeadas com maior facilidade que nos adultos e crianças maiores. Estudos histopatológicos sugerem, como mecanismo básico implicado à HP, a presença da vasoconstrição nesses pacientes. Algumas anormalidades estruturais e funcionais comprovam essa teoria, mas não esclarecem até que ponto algumas alterações podem ser causa ou consequência^{3,8}.

As alterações patológicas mais precoces estão situadas na função do endotélio vascular, fonte importante de mediadores locais que contribuem para o controle do tônus vasomotor e remodelamento estrutural³.

As alterações funcionais em nível vascular incluem diminuição da produção de substâncias vasodilatadoras e antiproliferativas – prostaciclina, óxido nítrico (ON) – e aumento da produção de substâncias vasoconstritoras e mitógenos (endotelina-1)^{10,11}. Parece ocorrer um "desequilíbrio" entre os mediadores vasoconstritores e os vasodilatadores (aumento do tromboxane e diminuição das prostaciclina, aumento de endotelina e diminuição de ON). Outros fatores que também podem estar envolvidos são: serotonina, plaquetas derivadas do fator de crescimento, angiotensina e perda da síntese vascular de ON e prostaciclina por expressão genética³. A lesão endotelial inicial resulta em recrutamento de mediadores vasoativos locais, promovendo um estado pró-coagulante, levando à conseqüente obstrução vascular. Além disso, defeitos nos canais de potássio da musculatura lisa da circulação pulmonar também parecem envolvidos no início e/ou progressão da HP.

A severidade da doença vascular pulmonar pode ser classificada de I a VI:

- Grau I: hipertrofia da camada média;
- Grau II: espessamento celular da camada íntima;
- Grau III: espessamento oclusivo da camada íntima;
- Grau IV: lesões com dilatação vascular;
- Grau V: lesões plexiformes;
- Grau VI: arterite necrotizante aguda.

As alterações de grau I a III são consideradas plexogênicas (reversíveis). As alterações de IV a VI são plexiformes (irreversíveis). Entende-se por alterações plexiformes: hipertrofia da camada arterial média pré-acinar, muscularização das artérias intra-acinares, espessamento concêntrico das artérias pré-acinares, alterações complexas e dilatações, com arterites e ferruginização⁸.

Evolução clínica

Os pacientes com HP, independente da etiologia, não apresentam um quadro clínico específico. As crianças menores apresentam sintomas predominantes de baixo débito cardíaco (falha no crescimento, letargia, irritabilidade, taquipnéia e taquicardia). Crianças maiores referem algum grau de desconforto respiratório, fadiga, cefaléia (especialmente à luz), dor torácica (por isquemia ventricular direita), episódios de síncope desencadeadas por esforços e, even-

tualmente, até morte súbita. Procedimentos invasivos, anestésicos e sedativos não são bem tolerados, e os pacientes com síndrome de Eisenmenger podem apresentar episódios de hemoptise^{3,5,8}.

A síndrome de Eisenmenger é definida como a doença vascular pulmonar relacionada à cardiopatia congênita. Nesses pacientes, a doença vascular desenvolve-se após um período hipercinético, de resistência vascular normal, com fluxo sanguíneo pulmonar aumentado³.

Clinicamente, os pacientes evoluem com palidez de extremidades (resultado do baixo débito cardíaco) e cianose (resultado da baixa oxigenação) por *shunts* intrapulmonares ou intracardíacos (D-E) via *foramen ovale*.

Alguns lactentes podem apresentar convulsões resultantes da vasoconstrição pulmonar exagerada, mas é uma complicação rara. Nesses pacientes, a oxigenação arterial sistêmica pode estar diminuída durante o sono (especialmente nas primeiras horas da manhã)³.

O intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico é significativamente menor entre crianças. Raramente os sinais de insuficiência cardíaca direita surgem em crianças abaixo de 10 anos de idade. Nesses casos, ocorrem edema periférico, hepatomegalia e acrocianose como sinais de doença terminal³.

Tabela 1 - Classificação da hipertensão pulmonar (crianças e adultos) - Veneza, 2003

Classificação	Tipo	Etiologia
Hipertensão pulmonar arterial	Idiopática Familiar Associada à doença do colágeno Associada à cardiopatia congênita Associada à hipertensão porta Associada à imunodeficiência humana viral Associada às drogas	
Hipertensão pulmonar com doença cardíaca esquerda	Doença cardíaca atrioventricular Doença cardíaca valvular	
Hipertensão pulmonar associada a distúrbios respiratórios com ou sem hipóxia	Doença pulmonar crônica obstrutiva Doença pulmonar intersticial Apnéia do sono Hipoventilação alveolar central Altas altitudes Distúrbios de desenvolvimento	
Hipertensão pulmonar associada com doença tromboembólica	Obstrução das artérias pulmonares proximais Obstrução das artérias pulmonares distais Embolia pulmonar de outra etiologia	Tumor Parasitose Corpo estranho
Miscelânea	Sarcoidose Histiocitose X Linfangiomatose Compressão externa (adenopatia, tumor, mediastinite fibrosante)	

* Fonte: Terceiro Simpósio Mundial sobre Hipertensão Pulmonar Primária - Veneza, 2003.

A ausculta cardiovascular nos pacientes pediátricos não é tão rica, mas o componente pulmonar é sempre mais audível. Os sinais de regurgitação tricúspide podem estar presentes, e até deformidade torácica pode ser observada, secundária à severa hipertrofia ventricular direita^{3,8}.

Os pacientes com HP podem ser classificados conforme a sua capacidade funcional (grau de limitação funcional) (Tabela 2).

Métodos de avaliação diagnóstica

O diagnóstico de HP é de exclusão, mas pode haver um alto grau de suspeição clínica. A história familiar deve ser extensamente pesquisada: doenças do tecido conectivo, presença de outros casos de HP, cardiopatia congênita, outras malformações congênitas e história de morte súbita na família. Investigar também uso de medicamentos (especialmente psicotrópicos e depressores de apetite), exposição à altitude, infecções respiratórias de repetição, apnéia obstrutiva do sono (não tão rara em crianças), eventos tromboembólicos (raros em pediatria) e antecedentes neonatais^{3,12,13}.

Conforme podemos observar na Tabela 3, a rotina de avaliação diagnóstica pode incluir uma série de exames complementares adaptados às necessidades clínicas individuais de cada paciente.

O estudo ecocardiográfico é um método diagnóstico extremamente sensível e não-invasivo, o que o torna o primeiro exame de imagem a ser realizado em pacientes com suspeita clínica de HP^{2,4}. O ecocardiograma avalia a função ventricular direita, o que traduz comprometimento evolutivo da doença, sendo fundamental no acompanhamento seqüencial dos pacientes com HP^{14,15}. Através desse exame, excluímos causas cardiológicas de HP, como disfun-

ção ventricular direita, doença na válvula mitral e a presença de *shunts* intracardíacos⁴.

O ecocardiograma Doppler transtorácico é utilizado para estimar a pressão sistólica do ventrículo direito (VD) por meio da medida da velocidade da regurgitação tricúspide. A soma da pressão no átrio direito com o pico máximo de velocidade do fluxo de regurgitação da tricúspide oferece um valor acurado do pico de pressão pulmonar². Esse valor apresenta boa correlação com a pressão sistólica da artéria pulmonar¹⁶. Entretanto, sabe-se que a pressão sistólica do VD pode ser subestimada nos pacientes cuja velocidade do jato de regurgitação tricúspide é diminuída⁴.

O cateterismo cardíaco é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico e determinação de severidade da HP^{2,4,6}. Praticamente todos os pacientes com HP deveriam realizar um cateterismo cardíaco direito, para medida da PAP (média, sistólica e diastólica), medida da pressão capilar pulmonar, medida do débito cardíaco, da saturação de oxigênio, para cálculos da resistência vascular pulmonar (RVP) e *shunts*. A RVP, o débito cardíaco e a saturação venosa central são os mais importantes parâmetros prognósticos em HP.

Esse exame é usado na avaliação da responsividade vascular pulmonar a vasodilatadores: queda da PAP abaixo de 40 mmHg, queda maior que 20 mmHg, ou maior que 20% dos valores basais. Todos são considerados como resposta hemodinâmica positiva (teste responsivo)^{3,6,8}.

A severidade da HP é classificada como leve (P_{mAP} entre 25 a 40 mmHg), moderada (P_{mAP} entre 41 a 55 mmHg) e grave ($P_{mAP} > 55$ mmHg)¹⁷. Os casos de HP secundários a doença cardíaca ou doença pulmonar crônica geralmente estão relacionados a elevações leves a moderadas da pressão pulmonar. Os pacientes com HP grave geralmente são portadores de HPP, doença do colágeno, ou tromboembolismo crônico¹⁴.

Tabela 2 - Classificação funcional (Organização Mundial da Saúde)*

Classes	Limitação à atividade física	Sintomatologia
I	Paciente com HP sem limitação à atividade física	Atividade física não causa dispnéia, dor torácica, cansaço ou síncope
II	Paciente com HP com leve limitação à atividade física	Paciente confortável no repouso. Atividade física corriqueira causa dispnéia, dor torácica, cansaço ou "quase" síncope
III	Paciente com HP com marcada limitação à atividade física	Paciente confortável no repouso. Toda e qualquer atividade física causa dispnéia, dor torácica, cansaço ou "quase" síncope
IV	Paciente com HP incapaz de qualquer atividade física sem sintomatologia	Pacientes com sinais de ICD. Dispnéia e/ou fadiga podem estar presentes ao repouso. Desconforto é aumentado por qualquer atividade física

HP = hipertensão pulmonar; ICD = insuficiência cardíaca diastólica.

* Classificação funcional da New York Heart Association/OMS.

Alguns pacientes com HP leve (25-40 mmHg) a moderada (41-55 mmHg), secundária a hipoxemia crônica, patologia pulmonar e doenças do colágeno, podem realizar acompanhamento seqüencial com ecocardiograma (a cada 3 a 6 meses) e reservar o cateterismo cardíaco apenas para casos de progressão da classe funcional da New York Heart Association (NYHA) acima de classe III⁴.

O cateterismo está particularmente indicado nos pacientes em que se quer excluir cardiopatia congênita, *shunts* ocultos e estenose arterial pulmonar distal.

A relação risco-benefício sempre deve ser lembrada na indicação de cateterismo cardíaco em pacientes pediátricos

com HP. Na Figura 1, podemos observar um fluxograma de avaliação diagnóstica para pacientes com HP.

Tratamento

Até o momento não existe cura, nem mesmo uma abordagem terapêutica que possa ser recomendada de maneira universal para pacientes com HP. Entretanto, recentes avanços na fisiopatogenia da HP e o surgimento de novos fármacos, com ação vasodilatadora seletiva sobre o leito vascular pulmonar, contribuíram para melhora da sobrevida desses pacientes.

Tabela 3 - Rotina de avaliação diagnóstica

Exame complementar	Observações
Radiografia de tórax	Alargamento do tronco pulmonar e ramos brônquicos proximais, com discrepante afinamento de ramos periféricos (aspecto em "galhos de árvores"), é imagem altamente sugestiva de HP ⁸ .
Função pulmonar e testes gasométricos	Podem ser normais, mas devem ser realizados com o intuito de descartar doença obstrutiva da via aérea inferior ou doença pulmonar restritiva. A análise gasométrica (ou apenas oximetria) em repouso e pós-exercício pode ser útil na avaliação da evolução da doença.
Avaliação laboratorial	Os testes iniciais incluem hemograma completo, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativado, provas de função hepática, painel auto-imune e testes para pesquisa de imunodeficiência adquirida (HIV) ² .
Ecocardiograma com Doppler colorido	Método diagnóstico sensível e não-invasivo, sendo o primeiro exame de imagem a ser realizado em pacientes com suspeita clínica de HP ^{2,4} . O ecocardiograma Doppler transtorácico é utilizado para estimar a pressão sistólica do VD, o qual apresenta boa correlação com a pressão sistólica da AP, comprovado por aferições simultâneas através de cateterismo cardíaco direito ¹⁶ .
Tomografia computadorizada de tórax	Indicada na investigação diagnóstica diferencial dos pacientes com HP. O elevado padrão tecnológico aproximou o resultado técnico da tomografia à angiografia pulmonar ⁸ .
Angiotomografia (tomografia ventilação/perfusão)	Teste de <i>screening</i> mais útil para avaliar tromboembolismo pulmonar. Deve ser realizado antes de se estabelecer um diagnóstico de HPP. O achado de um ou mais segmentos ou defeitos de perfusão é altamente sugestivo de tromboembolismo (aparência de "traça comida"). Na HPP, a angiotomografia é normal ^{2,4} .
Ressonância nuclear magnética	Fornecer informações a respeito do tamanho e função do VD, espessura miocárdica, presença de tromboembolismo crônico, pressões pulmonares e cardíacas.
Angiografia pulmonar	Está indicada nos pacientes com hipertensão pulmonar crônica tromboembólica, principalmente nos casos potencialmente cirúrgicos, nos quais auxilia a localização e extensão do trombo ⁴ .
Biópsia pulmonar	Técnica em desuso na avaliação dos pacientes com HP, devido ao elevado risco do procedimento. A biópsia transbrônquica não é adequada para escolha do material a ser coletado e possui elevado risco de sangramento ⁸ . Está reservada para casos de necessidade de diagnóstico histopatológico, como em vasculites, doença granulomatosa, doença veno-oclusiva ou doença intersticial ⁴ .
Teste da caminhada	Teste simples e associado a boa correlação com a sobrevida dos pacientes. Deve ser realizado no momento do diagnóstico (estabelece impacto funcional basal) e no seguimento desses pacientes, avaliando resposta à terapia e prognóstico. Pode ser realizado a partir dos 5 anos de idade.

Procedimentos de investigação não-invasivos estão sempre indicados (antes e após qualquer terapia instituída) nos pacientes com HP, com o intuito de aperfeiçoar o tratamento³.

Manejo geral

A circulação pulmonar nos pacientes com HP é diminuída. Aumento na demanda de oxigênio pode agravar a HP e a insuficiência cardíaca diastólica (ICD), portanto atividades físicas são restritas (risco de síncope aos esforços)¹⁸.

Crianças com HP têm maior reatividade vascular pulmonar que os adultos. Infecções respiratórias devem ser tratadas e prevenidas (imunização para *influenza* e pneumococo).

Deve-se enfatizar a contracepção nas pacientes com idade fértil (gravidez e parto são contra-indicados)¹⁸.

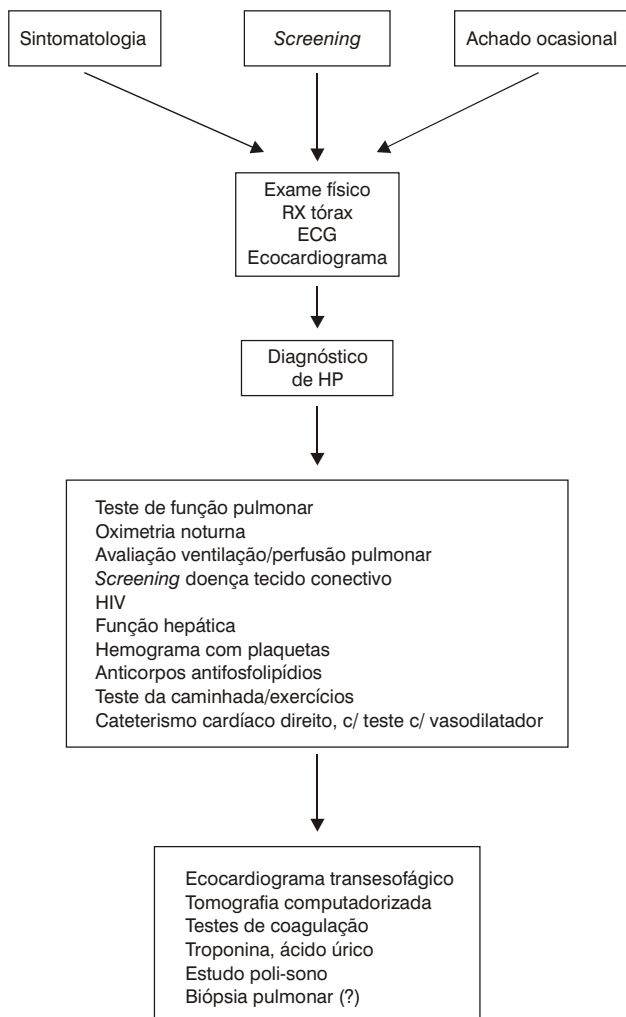


Figura 1 - Fluxograma da avaliação diagnóstica de hipertensão pulmonar
ECG = eletrocardiograma, HIV = *human immunodeficiency virus*, HP = hipertensão pulmonar, RX = raio X.

A indicação de anticoagulação crônica dos pacientes com HP é baseada em estudos histopatológicos e achados *post-mortem* obtidos de adultos^{3,19,20}. O uso racional de anticoagulação, com o intuito de prevenir trombose secundária *in situ*, só é justificado naqueles pacientes com documentada falência ventricular direita e baixo fluxo pulmonar (ICD). A indicação de anticoagulação crônica em pacientes pediátricos com HP (considerando riscos/benefícios, segurança/eficácia) ainda não está estabelecida. Nos casos de severa ICD, analogamente aos adultos, recomenda-se anticoagulação com warfarina ou heparina. Não se recomenda uso de aspirina ou dipiridamol, pela não comprovação de eficácia em zonas de baixo fluxo, onde o risco de trombose *in situ* é elevado³.

A eficácia de uma terapia vasodilatadora pulmonar tem sido limitada pela ausência de seletividade e potência. A maioria das drogas consideradas como vasodiladores pulmonares possui ação vasodilatadora sistêmica associada, além de um efeito na circulação pulmonar não tão marcado. Assim, os benefícios aparentes podem ser secundários à diminuição da pré-carga, com diminuição do trabalho do VD¹¹.

Os bloqueadores do canal do cálcio, digitálicos e diuréticos têm indicação limitada em pacientes pediátricos com HP, já que a eficácia desses medicamentos não é comprovada. Os pacientes com HP acompanhada de sinais de ICD, com congestão hepática e sistêmica, teriam algum benefício pela diminuição da pós-carga e algum efeito inotrópico, mas deve-se ter muita cautela pelo risco da diminuição concomitante da pré-carga, o que pioraria o débito cardíaco⁵. Em adultos, menos de 20% dos pacientes apresentam resposta ao uso crônico de bloqueadores do canal do cálcio (nifedipina, anlodipina), quando avaliados em testes de exercício, hemodinâmico e de sintomatologia clínica²¹. Nos pacientes que respondem a essa terapia, menos de 7% mantêm o benefício a longo prazo²². Potenciais paraefeitos associados são: hipotensão, edema pulmonar, falência de VD e risco de morte⁶.

A utilização de bloqueadores do canal do cálcio, diuréticos e digitálicos não tem sido recomendada como rotina em crianças com HP^{2,3}. No entanto, em exacerbações e crises, pode ser necessário o uso de suporte inotrópico endovenoso.

Recomenda-se oxigenoterapia nos pacientes com HP secundária a doença parenquimatosa pulmonar crônica. Pacientes com síndrome de Eisenmenger ou HPP não parecem se beneficiar com essa terapia, embora a oxigenoterapia noturna possa retardar a progressão da policitemia naqueles com Eisenmenger⁵. Crianças que apresentam quedas na saturação de oxigênio no período noturno (na ausência de doença obstrutiva ou apnéia) podem se beneficiar da administração de oxigênio noturno. Nesses episódios, os pacientes podem apresentar crises graves de dispnéia e síncope, com ou sem crises convulsivas hipoxêmicas⁵. Em crianças com ICD severa, com hipoxemia no repouso, nas quais a extração de oxigênio está marcadamente elevada, pode-se indicar o uso de oxigênio contínuo⁵.

Recomenda-se oxigenoterapia aos pacientes submetidos a viagens aéreas e em infecções respiratórias sintomáticas, pelo risco do desencadeamento de crises de HP⁶.

Quando indicada, o objetivo da terapia é manter a saturação de oxigênio maior que 90% (exceto naqueles pacientes portadores de cardiopatia congênita cianótica)¹⁸.

Prostaciclina

O uso de prostaciclina (epoprostenol) ou análogos das prostaciclina no tratamento da HPP está fundamentado em um "desbalanço" entre tromboxane e metabólitos das prostaciclina^{3,6,23-25}.

As prostaciclina induzem relaxamento da musculatura vascular respiratória, estimulando a produção de acetato de medroxiprogesterona (AMP) cíclico, e inibem o crescimento de células da musculatura respiratória e a agregação plaquetária¹⁸.

Em 1996, Barst conduziu estudo aberto, prospectivo e randomizado com 81 pacientes com HP em classe funcional NYHA III ou IV. Os pacientes foram randomizados a receber tratamento conservador isolado (anticoagulantes, diuréticos, vasodilatadores orais e oxigênio), ou terapia convencional associada a epoprostenol contínuo endovenoso. Após 12 semanas de tratamento, o grupo que recebeu epoprostenol apresentou melhora no teste da caminhada, diminuição da PmAP e diminuição da RVP, sem nenhum óbito. O grupo tratado com terapia convencional apresentou piora nesses critérios e oito pacientes evoluíram para óbito²⁶. A partir desse estudo, as prostaciclina foram aprovadas para tratamento de pacientes com HP (Europa e América do Norte). Apesar de as prostaciclina serem substâncias vasodilatadoras, os benefícios crônicos da sua utilização parecem estar associados a uma propriedade antiproliferativa. Seu uso em pacientes com doença avançada (ausência de reatividade vascular pulmonar) comprovou efeito de "recuperação" do endotélio vascular pulmonar para uma função normal⁶.

O epoprostenol administrado por via endovenosa parece ser efetivo nos pacientes com classe funcional II a IV, com teste da caminhada em 6 minutos ≤ 330 m^{20,27}. Vários estudos de acompanhamento em pacientes com HPP demonstraram prognóstico significativamente melhor (sobrevida de 55-28% em 5 anos) quando apresentavam melhora da classe funcional NYHA e no teste da caminhada após 3 meses de tratamento. Naqueles pacientes em que não se observa melhora em 3 meses de tratamento (1/3 dos pacientes), o prognóstico foi igual aos controles^{28,29}.

Esse fármaco tem demonstrado bons resultados em crianças com HP grave associada a cardiopatia congênita⁸ e em pacientes com HP associada a infecção pelo HIV e a hipertensão porta. Entretanto, para pacientes com HP secundária a colagenoses, não parece influenciar a mortalidade^{27,30,31}.

A administração parenteral de prostaciclina é complexa, pois requer a presença de cateter intravenoso "totalmente implantável" para infusão contínua. A dose é variável, entre 21 ± 7 ng/kg/min no primeiro ano e

32 ± 10 ng/kg/min após 41 meses¹⁸. Vários efeitos adversos são relatados: dor maxilar, cefaléia, diarreia, náuseas, dor nas pernas, rubor e complicações associadas ao sistema de infusão (risco de infecções graves e sepse: 0,1 a 0,6 caso/paciente/ano)¹⁸.

O epoprostenol, apesar da comprovada melhora funcional dos pacientes, está longe de ser considerado um tratamento ideal. Além de pouco acessível pelo custo, tem administração complicada e com vários efeitos adversos associados.

O teprostiniil é o análogo da prostaciclina que pode ser utilizado em infusão contínua subcutânea (ou endovenosa). Foi desenvolvido para evitar as complicações decorrentes do emprego dos cateteres endovenosos. Em estudo randomizado e controlado envolvendo 470 pacientes com HP de diferentes etiologias, houve melhora no teste da caminhada e na sintomatologia clínica (embora não tão evidente quanto com a prostaciclina endovenosa)³². O teprostiniil é aprovado nos EUA para uso em adultos com HP desde 2002, mas, para efeitos associados à dor decorrente da infusão, tem contra-indicado o seu uso pediátrico^{3,8}.

O análogo inalatório das prostaciclina é o iloprost. O tamanho das suas partículas (0,5 a 3,0 μ m) lhe garantem seletividade pulmonar e uma melhor tolerância ao fármaco^{6,8}. No entanto, a sua meia-vida curta (45 minutos) exige administrações freqüentes (6 a 12 vezes por dia)⁸. Um estudo multicêntrico europeu, randomizado, envolvendo 207 pacientes com HP de várias etiologias, avaliou a resposta após 12 semanas de tratamento com iloprost quanto à melhora no teste da caminhada e na classe funcional de NYHA. Nesses critérios, os pacientes tratados apresentaram melhora em relação a placebo. Os sintomas adversos apresentados são: tosse e aqueles decorrentes do efeito vasodilatador do fármaco.

Não existem estudos avaliando seu efeito a longo prazo, e a experiência clínica em crianças ainda é extremamente limitada³. O iloprost inalatório está aprovado para uso na Europa e EUA. A dose varia dependendo da resposta de cada paciente. É administrado por nebulizador especial, sendo a dose máxima diária de 45 μ g. Uma pequena parcela de pacientes parece responder a essa terapia de maneira isolada³³.

O análogo oral das prostaciclina (beraprost) possui cerca de 50% do efeito do epoprostenol, com meia-vida maior. Os efeitos hemodinâmicos a longo prazo (acima de 6 meses) ainda não foram bem comprovados^{34,35}. Esse fármaco ainda não tem aprovação para uso pediátrico²⁵.

Inibidores dos receptores das endotelinas

Os níveis plasmáticos de endotelina-1 nos pacientes com HP são elevados e inversamente correlacionados a prognóstico¹⁸. Sabe-se que a endotelina-1 é potente vasoconstritor, tendo sido envolvida na patogênese da HP³⁶. O antagonista oral dos receptores das endotelinas é o bosentan. Esse fármaco possui uma afinidade discretamente maior ao ET_a, e sua ação farmacológica ocorre pela inibição da vasoconstrição, da ação de mitogenicidade e do remodela-

lamento (ativados pela endotelina-1 nas artérias pulmonares)³⁷.

Channick et al.³⁸ realizaram estudo clínico, placebo-controlado com bosentan em 33 pacientes adultos, demonstrando melhora na classe funcional de HP (NYHA/WHO) e melhora do teste da caminhada³⁸. Posteriormente, Rubin et al., em experimento similar, com número maior de pacientes (n = 213), demonstraram melhora na classe funcional, no teste de caminhada e aumento no tempo de sobrevivência sem uma progressão da doença (tempo sem necessidade de transplante, atresioseptostomia, hospitalização contínua ou óbito)¹⁰. Galliè et al., ao avaliarem por ecocardiograma pacientes adultos tratados com bosentan, encontraram aumento do índice cardíaco, da função sistólica do VD e do enchimento diastólico inicial de ventrículo esquerdo (VE), levando à diminuição da dilatação do VD e do tamanho do VE³⁹.

O bosentan não deve ser utilizado durante a gestação, pela potencial teratogenicidade (estudos em animais). Testes laboratoriais seriados de função hepática devem ser realizados, pelo risco de hepatotoxicidade em 6% dos pacientes (efeito dose-dependente)⁸.

A liberação para uso em adultos com HP foi aprovada em 2001 nos EUA e em 2002 na Europa¹⁸. Mais recentemente, a droga foi liberada para utilização no Brasil (2005).

Dados do bosentan na população pediátrica são limitados. Barst et al. realizaram estudo aberto não controlado, envolvendo 19 pacientes originalmente tratados em dois centros (Nova Iorque e Colorado). Esses pacientes apresentavam classe funcional II ou III e peso maior que 10 kg. Observou-se uma diminuição nos valores de PmAP na ordem de 13%. Entretanto, não foram observadas modificações no teste da caminhada e na classe funcional. Aparentemente, a farmacocinética e os efeitos hemodinâmicos do bosentan foram semelhantes àqueles encontrados entre os pacientes adultos. Baseada nesse estudo, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou seu uso para crianças acima de 12 anos ou com peso > 40 kg³⁶.

Rosenzweig et al. realizaram estudo retrospectivo envolvendo 86 crianças com HP com diferentes etiologias. Recebiam bosentan a longo prazo (14 meses), isoladamente ou em associação a prostaciclina. As crianças foram avaliadas em suas variáveis hemodinâmicas e na classe funcional (classificação de OMS). Ocorreu diminuição da PmAP (64±3 mmHg para 57±3 mmHg) e da RVP (20±2U x m² para 15±2U x m²), bem como melhora da classe funcional em 46% dos pacientes⁴⁰.

A dose sugerida é de 62,5 mg (duas vezes ao dia no primeiro mês), seguida de aumentos progressivos até atingir a dose ideal de 125 mg (duas vezes ao dia), totalizando uma dose total de 250 mg por dia³⁶.

Outros inibidores seletivos da ET_a, como sitaxsentan e ambrisentan, estão sendo investigados para uso em HP. A ação desses fármacos está embasada em um bloqueio do efeito vasoconstritor dos receptores ET_a, enquanto mantém o efeito de vasodilatação e *clearance* dos receptores ET_b. O risco de hepatotoxicidade é semelhante ao bosentan, e ainda não existe aprovação para uso nos EUA^{41,42}.

Óxido nítrico

O ON é um vasodilatador inalatório, seletivo na circulação pulmonar. O ON ativa a enzima guanil-ciclase na musculatura lisa da vascularização pulmonar, que aumenta o monofosfato cíclico de guanina (GMPc) e diminui concentrações de cálcio intracelular, resultando em vasodilatação³. Agindo por via inalatória, o ON liga-se rapidamente à hemoglobina nos capilares pulmonares, transformando-se em uma forma inativada. Isso o torna vasodilatador pulmonar seletivo, capaz de atenuar a vasoconstrição pulmonar induzida por hipóxia ou outros agonistas vasoconstritores, sem produzir vasodilatação sistêmica significativa. Ainda é desconhecido se o ON possui propriedades antiproliferativas no leito vascular pulmonar^{6,43}.

O uso do ON nítrico na HP persistente do recém-nascido⁴⁴ e no manejo de cardiopatias congênitas (especialmente em período pós-operatório imediato)⁴⁵ é bem estabelecido. Seu emprego profilático para pacientes com risco de HP em pós-operatório de correção de cardiopatia congênita é controverso⁴⁶. Da mesma maneira, a utilização crônica de ON no tratamento da HP ainda carece de investigações. Há relatos da ocorrência de taquifilaxia, além de dificuldades associadas à logística de administração e a um custo elevado⁴⁷.

Os mesmos benefícios do uso prolongado do epoprostenol (efeitos antiproliferativos e/ou antiagregantes plaquetários) têm sido referidos ao ON⁶; entretanto, ainda sem fundamentação adequada³.

O ON tem sido utilizado na avaliação da reatividade vascular pulmonar e sua reversibilidade em estudo hemodinâmico por cateterismo cardíaco⁶.

Infelizmente, o elevado custo do ON (aproximadamente US\$ 100,00/h) tem restringido sua utilização em alguns centros. Atualmente, vários países da América Latina não mais o disponibilizam para utilização de rotina e, mesmo para países europeus, tem sido buscada uma utilização mais criteriosa para emprego do gás⁴⁶.

A recomendação do consenso europeu é iniciar com 20 ppm e observar reposta por 10 min. Seqüencialmente aumentar até 40 ppm e observar a resposta em curto espaço de tempo, ao redor de 30 min (não mais do que 2 horas). O critério de resposta é a diminuição da PAP e/ou melhora da oxigenação em no mínimo 20% dos valores basais. Os pacientes que não respondem a 40 ppm provavelmente não responderão a doses de 80 ppm. Tão logo seja observada a resposta e estabilizado o paciente, recomenda-se a diminuição do ON para níveis de 10 a 5 ppm⁴⁶.

Inibidores da fosfodiesterase

O ON é potente vasodilatador pulmonar de curta ação. Na musculatura lisa vascular, ele ativa a enzima guanil-ciclase, que gera GMPc, a qual, por sua vez, relaxa a musculatura lisa. A GMPc é degradada pela fosfodiesterase (PDE).

O sildenafil é um potente e seletivo inibidor da PDE tipo 5, mais conhecido por sua indicação clínica no tratamento da disfunção erétil masculina. Além da sua ampla distribui-

ção nos corpos cavernosos, ele também tem alta concentração na musculatura lisa vascular pulmonar, na traquéia e nas plaquetas¹¹. Os inibidores da PDE⁵ parecem agregar benefícios clínicos quando utilizados concomitantemente ao ON. Nessa situação, uma suspensão abrupta do gás poderia precipitar elevação da PAP de maneira súbita^{48,49}.

Os primeiros casos de emprego clínico do sildenafil no tratamento de HP foram conduzidos por Atz et al., que descreveram três pacientes com diagnóstico de drenagem venosa anômala pulmonar total (DVAPT) com HP em seu pós-operatório imediato. Esses pacientes foram efetivamente controlados com uso de ON, mas apresentaram dificuldade para suspensão da administração do gás. Nos três pacientes (dois lactentes e um recém-nascido), foi realizada dosagem de GMPc, a qual se elevou significativamente após o início da terapia com sildenafil oral, permitindo a retirada definitiva do gás⁴⁸.

Posteriormente, relatos de tratamento de dois pacientes adultos e de uma criança portadora de HP^{49,50} evidenciaram melhora na capacidade de realizar exercícios e na qualidade de vida dos pacientes, sem evidência de efeitos adversos associados à utilização do fármaco⁵¹.

A partir desses relatos, surgem alguns estudos utilizando modelos animais de HP (induzida pelo emprego da monocrotalina, tromboxane, ou por hipóxia). Tais estudos foram capazes de demonstrar melhora das variáveis hemodinâmicas, com concomitante elevação plasmática dos níveis de GMPc. Esses estudos também tentaram adequar a dose equivalente ao peso dos adultos (usando três doses comparativas), o que acabou sendo útil para estimar a dose pediátrica^{49,52-55}.

Estudo realizado por Kleinsasser et al., em porcos normais (não portadores de HP), avaliou parâmetros hemodinâmicos e as trocas gasosas com três doses progressivas de sildenafil. Os autores demonstraram que a diminuição da RVP é dose-dependente e causa aumento da heterogeneidade ventilação/perfusão (com aumento do *shunt* intrapulmonar D-E), podendo levar à diminuição da saturação arterial de oxigênio. Tal efeito não foi observado com a dose baixa, mas com a utilização das doses intermediária e alta⁵⁶.

Um consenso de especialistas referendou a utilização do sildenafil em pacientes portadores de doença cardiovascular em 1999. Referiram segurança quanto à sua utilização, em função de sua seletividade à PDE₅ (preferencialmente à PDE₃), sem causar efeitos inotrópicos significativos⁵⁷.

Estudos originais da farmacocinética do sildenafil, realizados em voluntários saudáveis, mostraram boa absorção por via enteral (pico plasmático em 30-120 min após sua ingestão), com meia-vida de 4 h⁵⁷. Pacientes em uso concomitante de nitratos podem apresentar hipotensão^{47,57}. Quanto às suas apresentações para uso clínico, existem formulações inalatórias, orais e endovenosas³.

Não existem informações sobre sua interação com outros inibidores da PDE³ (milrinone, amrinone, enoximone e vesnarinone). Da mesma maneira, não existem informações sobre o seu uso associado à antiagregantes plaquetários (dipiridamol, clopidogrel e ticlopidine). Quanto à

associação com o ácido acetilsalicílico, não foram encontradas interações farmacocinéticas⁵⁷.

Na literatura médica, existem poucos ensaios clínicos controlados avaliando a eficácia e segurança do sildenafil (oral, inalatório ou endovenoso) em HP, comparativamente a outros vasodilatadores pulmonares (ON, prostaciclina e bosentan). Alguns estudos desenvolvidos em modelos experimentais de HP têm sido relatados^{53,54}.

Considerando a população pediátrica, apenas relatos de casos têm demonstrado possíveis benefícios clínicos associados ao uso do sildenafil na HP^{48,58}. Recente revisão sistemática da literatura realizada pela Cochrane, pesquisando em várias bases de dados (MEDLINE, EMBASE e CINAHL), selecionou apenas quatro ensaios clínicos controlados, envolvendo 77 pacientes (adultos e crianças). Dois desses estudos avaliaram o efeito agudo do sildenafil, enquanto os outros dois avaliavam o efeito a longo prazo¹¹. Portanto, existem muitos questionamentos quanto à real eficácia do sildenafil no tratamento (agudo e crônico) de pacientes portadores de HP, bem como a necessidade do estabelecimento de dose, intervalo e segurança para sua utilização no paciente pediátrico.

Wilkens et al. estudaram cinco pacientes portadores de HPP, comparando a prescrição isolada de prostaciclina inalatória (iloprost) ao sildenafil oral e à utilização combinada dos fármacos. Observaram diminuição da PmAP agudamente em todos os grupos, sendo a menor resposta com o sildenafil isolado e a melhor com o uso combinado⁵⁹.

Leuchte et al. avaliaram um grupo de 10 pacientes com HPP, no qual compararam ON, iloprost e sildenafil oral. Ambos fármacos causaram aguda diminuição da PAP, diminuição da RVP e aumento no débito cardíaco; o iloprost foi o que apresentou melhor resposta (20% de redução de PAP)¹.

López-Guarch et al. avaliaram efeitos a longo prazo com uso de sildenafil em 11 pacientes com HPP, com deterioração clínica a despeito do uso crônico de prostaciclina. Os pacientes apresentaram melhora no teste da caminhada, na classe funcional de HP e nas medidas ecocardiográficas (diminuição do diâmetro de VD e índice diastólico do VE)⁶⁰.

Chockalingam et al., em ensaio clínico não controlado, avaliaram os efeitos do sildenafil prescrito isoladamente, por 4 semanas, em 15 adultos com HPP. A maioria desses pacientes (80%) apresentou melhora na classe funcional, no índice Borg de dispnéia, no teste da caminhada e na PAP (avaliada por ecocardiografia). Falha terapêutica foi observada em 20% dos pacientes, mesmo com aumento da dose do fármaco¹⁵.

Mais recentemente, dois novos ensaios clínicos foram realizados em populações de adultos. Avaliaram o sildenafil de maneira comparativa à prostaciclina oral (beraprost) e à prostaciclina endovenosa (epoprostenol). Kataoka et al. avaliaram efeitos a longo prazo em 20 pacientes adultos com HPP que eram refratários à terapêutica com epoprostenol. Observaram melhora nas variáveis hemodinâmicas (RVP, PAP e diâmetro do AD), na tolerância aos exercícios e na classe funcional dos pacientes⁶¹. Ikeda et al. avalia-

ram, de maneira aguda, seis pacientes adultos com HP de diferentes etiologias através de estudo hemodinâmico. Observaram diminuição dos valores de PAP e da RVP, sendo a diferença maior no uso combinado do sildenafil ao bera-prost⁶².

Trache et al., em estudo retrospectivo, relataram oito pacientes adultos com HP (pós-operatório de cirurgia cardíaca) que receberam sildenafil oral como terapia adjuvante ao desmame de outros vasodilatadores pulmonares (nitroprussiato de sódio, nitroglicerina e ON). Observaram diminuição da PAP (queda de 20% do valor basal), permitindo desmame seqüencial dos demais fármacos já após a primeira dose do sildenafil⁶³.

Avaliando os efeitos do sildenafil em pacientes pediátricos, a maior casuística foi publicada por Schulze-Neick et al. Foi constituída por 24 crianças com HP secundária a cardiopatia congênita. Esse estudo, controlado por ON inalatório, avaliou 12 crianças por cateterismo cardíaco e outras 12 por monitorização hemodinâmica em pós-operatório imediato. O sildenafil endovenoso mostrou-se mais efetivo na diminuição da RVP do que o ON. Potencializou um aumento do GMPc 2 a 2,4 vezes mais que com o ON isoladamente. O efeito vasodilatador pulmonar seletivo do sildenafil associou-se com aumento do *shunt* intrapulmonar, o que não foi clinicamente significativo nesse estudo, mas pode constituir um efeito indesejado ao considerarmos pacientes em pós-operatório de cardiopatia congênita⁶⁴.

No Brasil, Bentlin et al. relataram o uso de sildenafil em neonato em pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca. O paciente apresentou boa tolerância e resposta, apesar de não haver respondido previamente ao ON inalatório⁶⁵.

Os efeitos adversos descritos em pediatria são poucos: dor peniana e ereção foram observadas em pacientes normais, com ingestão acidental de dose elevada de sildenafil (5 mg/kg)^{66,67}. Em estudo neonatal, Marsh sugeriu exacerbação da retinopatia da prematuridade após uso do sildenafil. Esse relato, no entanto, envolveu paciente prematuro extremo, com uso de oxigênio em elevadas concentrações e por tempo prolongado, o que, por si só, já justificaria a ocorrência da alteração^{68,69}.

Recente estudo por nós desenvolvido, envolvendo 26 pacientes pediátricos com HP (diferentes etiologias), demonstrou diminuição aguda da PmAP em 20% dos valores basais. Os pacientes foram divididos em dois grupos: um com avaliação ecocardiográfica e outro com avaliação hemodinâmica através de monitorização invasiva, em pós-operatório de cirurgia cardíaca. Essa diminuição foi acompanhada de diminuição da pressão venosa central (PVC), elevação da saturação de oxigênio e diminuição da frequência cardíaca, com tendência para elevação da PAM naqueles pacientes com HP em pós-operatório. O grupo avaliado por ecocardiograma foi controlado por placebo e igualmente apresentou diminuição da PAP, sem repercussão nas outras variáveis⁷⁰.

O real papel dessa droga nos pacientes portadores de HP ainda não está estabelecido, mas parece se constituir

em alternativa útil para o desmame do ON e em crises agudas de HP.

Tratamento combinado

O uso combinado de drogas com diferentes sítios de ação parece promissor no tratamento de HP. Uso adjuvante de bosentan e sildenafil em pacientes já em uso de prostaciclina (oral, inalatória e endovenosa) produziu melhora nas variáveis analisadas^{71,72}. São necessários estudos adicionais para determinar o real efeito combinado das drogas, principalmente na população pediátrica.

Opções cirúrgicas (atriosseptostomia e transplante)

Crianças com síncope freqüentes e ICD apresentam prognóstico reservado. A síncope induzida pelo exercício ocorre pela incapacidade de aumentar o débito cardíaco para manter o fluxo sanguíneo cerebral. A patência do *foramen ovale* é capaz de aumentar a sobrevivência desses pacientes. A saturação arterial sistêmica de oxigênio declina, mas o débito cardíaco e o aporte de oxigênio aos tecidos melhoram através do *shunt*. Apesar da experiência em mais de 100 pacientes com atriosseptostomia por HP, esse procedimento ainda é considerado investigativo^{73,74}.

O transplante cardiopulmonar ou somente pulmonar (uni ou bilateral) tem sido indicado em pacientes com HP desde 1981. Atualmente, só está indicado o transplante combinado naqueles casos de defeito cardíaco anatômico, sem possibilidade de correção cirúrgica do defeito, já que a morbimortalidade é mais elevada. A mortalidade cirúrgica global dos transplantes pulmonares é de 16 a 29%. Dados pediátricos da International Society for Heart and Lung Transplantation demonstram sobrevivência de 65% em 2 anos e 40% em 5 anos^{75,76}.

O transplante não é uma terapia perfeita para o tratamento da HP, associando-se inclusive a maior morbimortalidade pós-transplante do que naqueles pacientes cuja indicação foi por outra doença. Atualmente, é recomendado para um grupo selecionado de pacientes, que não respondem à terapia vasodilatadora, ou que apresentam piora clínica/hemodinâmica durante a terapia com vasodilatadores (uso isolado ou de drogas combinadas)^{3,77}.

Conclusões

O manejo da HP constitui-se em um desafio mesmo para clínicos mais experientes. Recentes avanços acerca da compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos apontam para diferenças de apresentação da doença na população pediátrica. Novos fármacos têm surgido e aberto novas perspectivas para o prognóstico da doença a médio e longo prazo.

Na Figura 2, apresentamos uma sugestão, na forma de fluxograma, direcionada para o manejo terapêutico dos pacientes com HP.

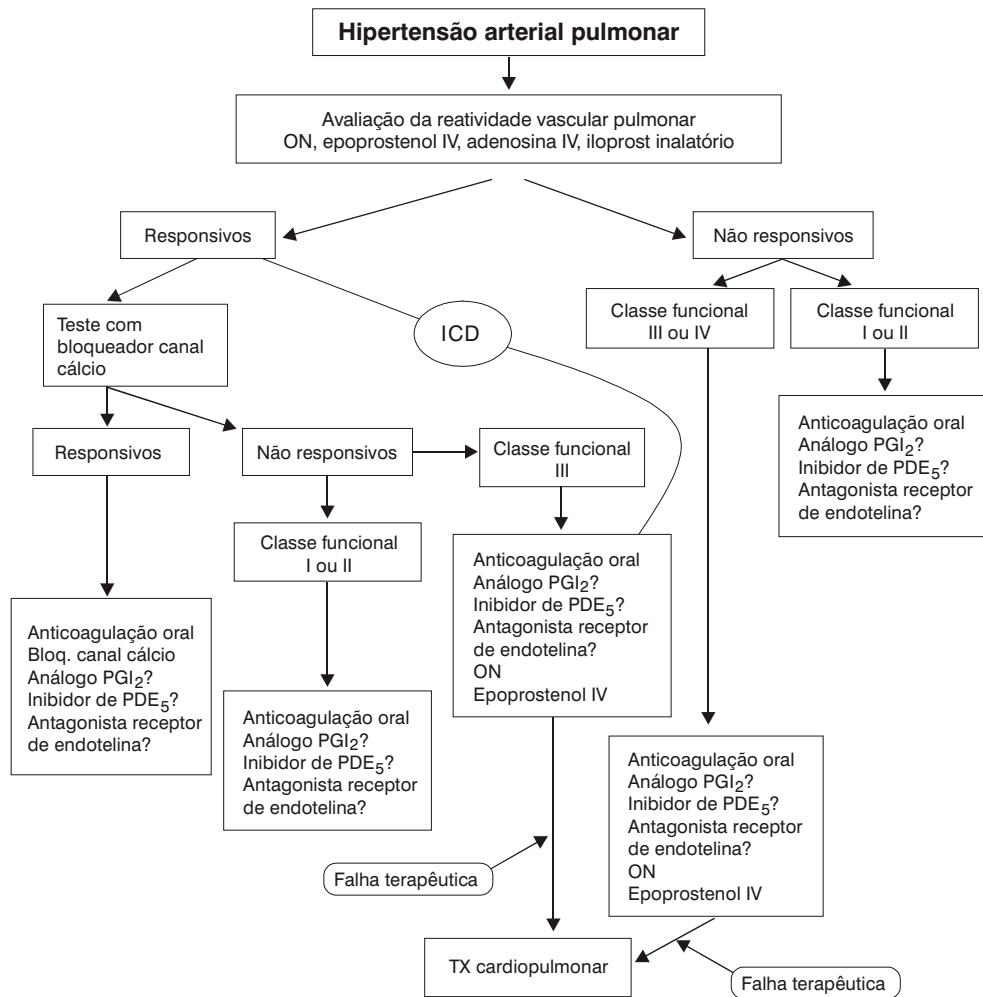


Figura 2 - Fluxograma atual do tratamento da hipertensão pulmonar
 ICD = insuficiência cardíaca diastólica; ON = óxido nítrico; PDE = fosfodiesterase;
 PGI = fosfoglucoase isomerase; TX = transplante.

Referências

1. Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, Neurohr CF, Kolbe T, Behr J. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2004;125:580-6.
2. Nauser TD, Stites SW. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Am Fam Physician*. 2001;63:1789-98.
3. Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J*. 2003;21:155-76.
4. Budev MM, Arroliga AC, Jennings CA. Diagnosis and evaluation of pulmonary hypertension. *Cleve Clin J Med*. 2003;70 Suppl 1:S9-17.
5. Barst RJ. Recent advances in the treatment of pediatric pulmonary artery hypertension. *Pediatr Clin North Am*. 1999;46:331-45.
6. Rosenzweig EB, Widlitz AC, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38:2-22.
7. Tulloh RM. Congenital heart disease in relation to pulmonary hypertension in paediatric practice. *Paediatr Respir Rev*. 2005;6:174-80.
8. Lang IM, Bonderman D, Kneussl M, Marx M. Paediatric pulmonary vascular disease. *Paediatr Resp Rev*. 2004;5:238-48.
9. Rich S, editor. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the World Symposium-Primary Pulmonary Hypertension 1998. <http://www.who.int/ncd/dvd/pph.html> Acesso: 02/09/2006.
10. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896-903.
11. Kanthapillai P, Lasserson TJ, Walters EH. Sildenafil for pulmonary hypertension. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software. 2005.
12. Gozal D, O'Brien LM. Snoring and obstructive sleep apnoea in children: why should we treat? *Paediatr Respir Rev*. 2004;5 Suppl A):S371-6.
13. Blum RH, McGowan FX Jr. Chronic upper airway obstruction and cardiac dysfunction: anatomy pathophysiology and anesthetic implications. *Pediatric Anaesth*. 2004;14:75-83.
14. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, Berdorff RL, Golberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:359-65.

15. Chockalingam A, Gnanavelu G, Venkatesan S, Elangovan S, Jagannathan V, Subramaniam T, et al. Efficacy and optimal dose of sildenafil in primary pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2005;99:91-5.
16. Homma A, Anzueto A, Peters JI, Susanto I, Sako E, Zabalgoitia M, et al. Pulmonary artery systolic pressures estimated by echocardiogram vs. cardiac catheterization in patients awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:833-9.
17. Khan MG. Pulmonary hypertension and cor pulmonale. In: Khan MG, Lynch JP III, eds. *Pulmonary disease diagnosis and therapy: a practical approach.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p. 603-16.
18. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2004;351:1425-36.
19. 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;112:714-21.
20. Klings ES, Farber HW. Current management of primary pulmonary hypertension. *Drugs.* 2001;61:1945-56.
21. 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.
22. Sitbon O, Humbert M, Ios V. Who benefits from long term calcium-channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:A440.
23. Christman BW, McPherson CD, Newmann JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992;327:70-5.
24. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1925-32.
25. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1496-502.
26. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoan MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334:296-302.
27. Badesch DB, Tapson VF, McGoan MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;132:425-34.
28. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, et al. Long term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:780-8.
29. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation.* 2002;106:1477-82.
30. Humbert M, Sanchez O, Fartoukh M, Jagot JL, Le Gall C, Sitbon O, et al. Short-term and long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases: results of a pilot study. *Eur Respir J.* 1999;13:1351-6.
31. Kuhn KP, Byrne DW, Arbogast PG, Doyle TP, Loyd JE, Robbins IM. Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:580-6.
32. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:800-4.
33. Opitz CF, Wensel R, Winkler J, Halank M, Bruch L, Kleber FX, et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2005;26:1895-902.
34. Nagaya N, Uematsu M, Okano Y, Satoh T, Kyotani S, Sakamami F, et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1188-92.
35. Hoepfer MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeier A, Spiekerkoetter E, Niedermeier J, et al. Long-term treatment of pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med.* 2000;342:1866-70.
36. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, Widlitz A, Schmitt K, Doran A, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73:372-82.
37. Cohen H, Chahine C, Hui A, Mukherji R. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61:1107-19.
38. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo controlled study. *Lancet.* 2001;358:1119-23.
39. Galie N, Hinderliter AL, Torbicki A, Fourme T, Simonneau G, Pulido T, et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and Doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1380-6.
40. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, Doran A, Claussen LR, Yung D, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:697-704.
41. Barst RJ, Rich S, Widlitz A, Horn EM, McLaughlin V, McFarlin J. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2002;121:1860-8.
42. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, et al. Sitaxsentan, therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:441-7.
43. Steudel W, Hurford WE, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: basic biology and clinical applications. *Anesthesiology.* 1999;91:1090-121.
44. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and role of inhaled nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics.* 2000;105:14-20.
45. Goldman AP, Delius RE, Deanfield JE, Macrae DJ. Nitric oxide is superior to prostacyclin for pulmonary hypertension after cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:300-5.
46. Macrae DJ, Field D, Mercier JC, Moller J, Stiris T, Biban P, et al. Inhaled nitric oxide therapy in neonates and children: reaching a European consensus. *Intensive Care Med.* 2004;30:372-80.
47. Ng J, Finney SJ, Shulman R, Bellingan G J, Singer M, Glynn PA. Treatment of pulmonary hypertension in the general adult intensive care unit: a role for oral sildenafil? *Br J Anaesth.* 2005;114:1-4.
48. Atz AM, Wessel DL. Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. *Anesthesiology.* 1999;91:307-10.
49. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2000;343:1342.
50. Bigatello LM, Hess D, Dennehy KC, Medoff BD, Hurford WE. Sildenafil can increase the response to inhaled nitric oxide. *Anesthesiology.* 2000;92:1827-9.
51. Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart.* 2000;84:E4.
52. Weimann J, Ullrich R, Hromi J, Fujino Y, Clark MW, Bloch KD, et al. Sildenafil is a pulmonary vasodilator in awake lambs with acute pulmonary hypertension. *Anesthesiology.* 2000;92:1702-12.
53. Zhao L, Mason NA, Morrel NW, Kojonazarov B, Sadykov A, Maripov A, et al. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation.* 2001;104:424-8.
54. Ichinose F, Erana-Garcia J, Hromi J, Raveh Y, Jones R, Krim L, et al. Nebulized sildenafil is a selective pulmonary vasodilator in lambs with acute pulmonary hypertension. *Crit Care Med.* 2001;29:1000-5.
55. Shekerdemian LS, Ravn HB, Penny DJ. Intravenous sildenafil lowers pulmonary vascular resistance in a model of neonatal pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1098-102.
56. Kleinsasser A, Loekinger A, Hoermann C, Puehringer F, Mutz N, Bartsch G, et al. Sildenafil modulates hemodynamics and pulmonary gas exchange. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:339-43.
57. Cheitlin M, Hutter AM Jr., Brindis RG, Ganz P, Kaul S, Russell RO Jr., et al. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. *Technology and Practice Executive Committee.* *Circulation.* 1999;99:168-77.
58. Keller RL, Hamrick SE, Kitterman JA, Fineman JR, Hawgood S. Treatment of rebound and chronic pulmonary hypertension with oral sildenafil in an infant with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Crit Care Med.* 2004;5:184-7.

59. Wilkens H, Guth A, König J, Forestier N, Cremers B, Hennen B, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;104:1218-22.
60. Jimenez López-Guarch C, Escribano Subias P, Tello de Meneses R, Delgado Jimenez JF, Sadia Peres D, Velazquez Martin MT, et al. Efficacy of oral sildenafil as rescue therapy in patients with severe pulmonary arterial hypertension chronically treated with prostacyclin. Long-term results. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:946-51.
61. Kataoka M, Satoh T, Manabe T, Anzai T, Yoshikawa T, Mitamura H, et al. Oral sildenafil improves primary hypertension refractory to epoprostenol. *Circ J*. 2005;69:461-5.
62. Ikeda D, Tsujino I, Ohira H, Itoh N, Kamigaki M, Ishimaru S, et al. Addition of oral sildenafil to beraprost is a safe and effective therapeutic option for patients with pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005;45:286-9.
63. Trachte AL, Lobato EB, Urdaneta F, Hess PJ, Klodell CT, Martin TD, et al. Oral sildenafil reduces pulmonary hypertension after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:194-7.
64. Schulze-Neick I, Hartenstein P, Li J, Stiller B, Nagdyman N, Hubler M, et al. Intravenous sildenafil is a potent pulmonary vasodilator in children with congenital heart disease. *Circulation*. 2003;108 Suppl 1:II167-73.
65. Bentlin MR, Saito A, De Luca AK, Bossolan G, Bonatto RC, Martins AS, et al. Sildenafil no tratamento da hipertensão pulmonar após cirurgia cardíaca. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:175-8.
66. Cantrell FL. Sildenafil citrate ingestion in a pediatric patient. *Pediatr Emerg Care*. 2004;20:314-5.
67. Clouzeau J, Pailhe L, Rakotonirina G. Accidental ingestion of sildenafil (Viagra) by a child. *Arch Pediatr*. 1999;6:904
68. Marsh CS, Marden B, Newson R. Severe retinopathy of prematurity (ROP) in a premature baby treated with sildenafil acetate (Viagra) for pulmonary hypertension. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:306-7.
69. Pierce CM, Petros AJ, Fielder AR. No evidence for severe retinopathy of prematurity following sildenafil. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:250.
70. Ricachinevsky CP, Amantea SL. Efeitos imediatos do sildenafil na hipertensão arterial pulmonar de pacientes pediátricos [dissertação]. Porto Alegre: Fundação Federal Faculdade Ciências Médicas de Porto Alegre; 2005.
71. Stiebellehner L, Petkov V, Vonbank K, Funk G, Schenk P, Ziesche R, et al. Long-term treatment with oral sildenafil in addition to continuous IV epoprostenol in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2003;123:1293-5.
72. Hoepfer MM, Taha N, Bekjarova A, Gatzke R, Spiekerkoetter E. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostanoids. *Eur Respir J*. 2003;22:330-4.
73. Kerstein D, Levy PS, Hsu DT, Hordof AJ, Gersony WM, Baerst RJ. Blade balloon atrial septostomy in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1995;91:2028-35.
74. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martinez-Guerra ML, Zeballos M, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:297-304.
75. Pasque MK, Trulock EP, Cooper JD, Triantafillou AN, Huddleston CB, Rosenbloom M, et al. Single lung transplantation for pulmonary hypertension. Single institution experience in 34 patients. *Circulation*. 1995;92:2252-8.
76. Spray TL, Bridges ND. Lung transplantation for pediatric pulmonary hypertension. *Prog Pediatr Cardiol*. 2001;12:319-25.
77. Camargo JJ, Grupo de Transplante Pulmonar da Santa Casa de Porto Alegre, RS, Brasil. Transplante pulmonar na infância. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78 Suppl. 2:S113-22.

Correspondência:
Sérgio L. Amantéa
Rua Passo da Pátria, 508/901 - Bela Vista
CEP: 90460-060 – Porto Alegre, RS
Fone/Fax: (51) 3334.0146
E-mail: samantea@santacasa.tche.br