

Abordagem terapêutica da hipertensão arterial pulmonar

2ª parte (total de 2 partes)

Therapeutic approach to arterial pulmonary hypertension

Sérgio Saldanha Menna-Barreto⁽¹⁾, Carlo Sasso Faccin⁽²⁾,
Angela Beatriz John⁽²⁾, Laura Weigert Menna-Barreto⁽²⁾.

Descritores: circulação pulmonar, hipertensão pulmonar primária, vasoconstrição, remodelamento vascular, vasodilatadores.
Keywords: pulmonary circulation, primary pulmonary hypertension, vasoconstriction, vascular remodeling, vasodilators.

Fármacos atualmente empregado no tratamento da HAP

Os fármacos atualmente liberados para uso ou em processo de experimentação nas estratégias de tratamento da HAP, clínica estão sumarizados na tabela 1.

Tabela 1 - Fármacos atualmente empregados no tratamento da HAP

1. Bloqueadores dos canais de cálcio.
2. Anticoagulantes.
3. Prostaciclina: Epoprostenol (PGI₂).
4. Análogos do epoprostenol.
 - 4.1 Iloprost.
 - 4.2 Treprostinil.
 - 4.3 Beraprost.
5. Bloqueadores dos receptores de endotelina-1.
 - 5.1 Duplos: bosentan.
 - 5.2 Seletivos dos receptores ETA: sitaxsentan.
6. Inibidores da fosfodiesterase (PDE).
 - 6.1 PDE-5: sildenafil.
7. Óxido nítrico.
8. Precursores do óxido nítrico: L-arginina.
9. Inibidores da enzima conversora da angiotensina e outros.

Bloqueadores dos canais de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) causam vasodilatação não seletiva, por bloquear o influxo de cálcio dentro das células musculares lisas dos vasos através dos canais de voltagem. Atuam de maneira mais efetiva em situações de tônus elevado ou vasoconstrição. Constituíram-se no primeiro grande avanço no tratamento da HPP, no início da década de 1990, quando foi constatado que os BCC podem produzir vasodilatação sustentada em pacientes respondedores ao teste agudo de vasodilatação com adenosina intravenosa (IV), epoprostenol (IV) ou óxido nítrico inalado.⁽¹⁻³⁾

A resposta aguda aos vasodilatadores identifica os pacientes com vasorreatividade pulmonar, que são mais prováveis em responder a terapia oral de longa duração. Não há outras variáveis hemodinâmicas ou demográficas que possam prever vasorreatividade. O próprio critério de queda significativa na RVP não é unânime, mas em

Abreviaturas: AMPc= monofosfato cíclico de adenosina; BCC = bloqueadores dos canais de cálcio; BMPR-2= receptor II da proteína de morfogênese do osso; CML= célula muscular lisa da parede dos vasos pulmonares; eNOS=NOS endotelial; ET-1= endotelina-1; GMPc= monofosfato cíclico de guanosina; HAP= hipertensão arterial pulmonar; HP= hipertensão pulmonar; HPP= hipertensão pulmonar primária; IC= índice cardíaco; iNOS=NOS induzível; IV= intravenosa; m= metros; NO=óxido nítrico; NOS= óxido nítrico sintase; nNOS= NOS neural; NYHA= New York Heart Association; PGI₂= prostaciclina; PG= prostaglandinas; PAP = pressão da artéria pulmonar; PDE= fosfodiesterases; PMAP= pressão média da artéria pulmonar; ppm= partes por milhão; PSAP= pressão sistólica da artéria pulmonar; RVP= resistência vascular pulmonar; SC= Subcutâneo; TEV= tromboembolia venosa; TGF-beta= fator de crescimento transformador beta; VEGF= fator de crescimento endotelial vascular; WHO= World Health Organization.

(1)Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

(2)Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Correspondência: Sérgio Saldanha Menna-Barreto

Rua Dr. Barbosa Gonçalves 262 91330-320 Porto Alegre, RS. E-mail: smenna@terra.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 22/07/2002 e aceito no dia 28/08/2002, após revisão.

geral uma redução superior a 20% na RVP associado a redução maior que 20% da pressão média da artéria pulmonar (PMAP) correspondem a um teste positivo para reatividade vascular e potencial de resposta a longo prazo. ⁽¹⁻³⁾

Aos respondedores, titulou-se a dose do BCC administrando-se 20 mg de nifedipina ou 60 mg de diltiazem cada hora (em pacientes com frequência cardíaca maior de 120 bpm em repouso) até redução de 20% na PMAP e RVP ou suspensão da droga por hipotensão sistêmica. A metade da dose cumulativa eficiente era prescrita para uso regular continuado três a quatro vezes ao dia. Menos de 30% dos pacientes apresentam, resposta continuada aos BCC. ^(2, 3)

As doses eficientes foram bem maiores das que as usadas para controle da hipertensão arterial sistêmica: nifedipina - 120-240 mg ao dia e diltiazem - 540-900 mg ao dia. O efeito inotrópico negativo é a principal limitação ao uso dos BCC, o que é mais acentuado com o verapamil. Hipotensão sistêmica, hipoxemia e arritmias são outras complicações possíveis, a serem monitorizadas. ⁽²⁻⁴⁾ Nos estudos originais, a sobrevida aos 5 anos foi de 94% nos respondedores comparados com 55% em não respondedores. ⁽³⁾

Uma possibilidade de teste terapêutico com BCC seria iniciar com nifedipina (20 mg) ou diltiazem (60 mg) três vezes ao dia, aumentado a dose conforme a tolerância, controlando por ecodopplercardiograma a pressão sistólica da artéria pulmonar e o desempenho ventricular direito e esquerdo (experiência pessoal).

A utilidade dos BCC permanece controversa em pacientes que durante o desafio vasodilatador apresentam uma redução aguda na RVP, resultando de um aumento do débito cardíaco, sem uma queda na pressão da artéria pulmonar. Embora nestes casos a tolerância ao exercício possa inicialmente melhorar, a função ventricular direita pode ser afetada adversamente. Os pacientes, não responsivos aos BCC, com classe funcional I ou II da NYHA/WHO, deveriam receber anticoagulação e manter acompanhamento.

Anticoagulantes

Os efeitos favoráveis dos anticoagulantes nas HPP e na HAP associada com anorexígenos foi definido a partir do momento em que se constatou a presença da trombose arterial periférica como parte integrante do substrato histopatológico destas condições. ^(3, 5, 6)

Anticoagulação de longo prazo, reduzindo ou impedindo o processo trombótico local, tem prolongado a vida de pacientes, com variável redução

nos sintomas. Além disto, a trombose venosa secundária, a insuficiência ventricular direita e a imobilidade prolongada é freqüente nestes pacientes. Preconiza-se o uso de cumarínicos, preferentemente warfarin, em doses ajustadas para manutenção do INR entre 1,5 e 2,5. ^(3, 5, 6)

Warfarin

O cumarínico warfarin foi administrado a 55% dos pacientes que entraram no estudo original dos BCC (47% dos pacientes que responderam e 57% dos que não responderam aos BCC). A sobrevida foi significativamente maior entre os pacientes que receberam o anticoagulante. Nos pacientes não respondedores aos BCC, o uso de warfarin, comparado aos pacientes que não receberam este fármaco, determinou um aumento na sobrevida em um, três e cinco anos, respectivamente, 91% x 52%, 62% x 31% e 46% x 31%. ^(2,3)

Em estudo retrospectivo, avaliando o efeito dos anticoagulantes em 173 pacientes com HPP e HAP associada com aminorex, os pacientes foram divididos em quatro grupos, conforme a natureza de sua HAP e o uso ou de terapia anticoagulante com warfarin. Os pacientes do grupo aminorex tiveram melhor prognóstico do que os pacientes com HPP (7,7 versus 3,9 anos). A melhor taxa de sobrevida foi observada no grupo do aminorex associado ao warfarin, com 8,3 anos, comparado com 6,1 anos dos que não receberam anticoagulantes. Ademais, aqueles que receberam anticoagulante logo após o diagnóstico, alcançaram sobrevida de 10,9 anos, enquanto os que começaram o tratamento dois anos depois tiveram sobrevida de 5,9 anos. Nos grupos aminorex, observou-se melhora nos sintomas de dispnéia ao exercício em 45% dos pacientes anticoagulados e deterioração em 72% dos pacientes não anticoagulados. Assim, a terapia anticoagulante tem influência positiva sobre a sobrevida de longo curso e uma melhor qualidade de vida em pacientes com HAP, particularmente no grupo com história associada ao uso de anorexígenos. ⁽⁶⁾

Estes efeitos favoráveis da terapia anticoagulante em pacientes com HPP e HAP associada a anorexígenos foram baseados em séries retrospectivas de casos, em estudos não randomizados e não controlados, o mesmo se aplicando aos efeitos dos BCC e a alguns outros estudos posteriores. Assim, sente-se a necessidade de estudos com melhor delineamento, para uma mais segura definição de tratamento da HAP, não obstante o reconhecimento da contribuição dos estudos não controlados iniciais. ⁽⁷⁾

Prostaciclina

Treprostinil

O lançamento do epoprostenol, a forma sintética da prostaciclina natural PGI₂, significou o maior avanço no tratamento da HAP.

Como se sabe, a hidrólise da membrana fosfolípida da parede celular pela ação da fosfolipase A₂ resulta na liberação do ácido aracídico. O ácido aracídico recebe ação de duas linhas enzimáticas, a linha da lipoxigenase e da cicloxigenase, cujos compostos resultantes são chamados genericamente de eicosanóides. Os compostos eicosanóides resultantes da ação enzimática da cicloxigenase são as prostaglandinas e os tromboxanos.⁽⁸⁾

As prostaciclina (PGI₂) são metabólitos subsequentes, resultantes de ação enzimática sobre as prostaglandinas PGG e PGH, daí serem chamados de prostanóides. A prostaciclina PGI₂ é formada a partir da PGH pela prostaciclina sintetase, com uma vida média de três minutos. As células endoteliais da circulação pulmonar contém a prostaciclina sintetase como a principal enzima que metaboliza a PGH, enquanto as plaquetas têm na tromboxano-sintetase a principal enzima que metaboliza a PGH.⁽⁸⁾

A administração endovenosa de PGI₂ causa hipotensão arterial, sendo cinco vezes mais potente do que o efeito vasodilatador de outra PG identificada como vasodilatadora, a PGE₂. Esta ação vasodilatadora se faz pelo relaxamento das células musculares lisas dos vasos. A PGI₂ não é inativada durante sua passagem pelo pulmão, sendo considerada um modulador do tônus fisiológico vascular como opositora da ação de vasoconstritores.⁽⁸⁾

O epoprostenol é a forma sintética da prostaciclina PGI₂. Utilizado inicialmente para testar a responsividade da circulação pulmonar em curta duração, mostrou-se também benéfico para vasodilatação de longa duração desde meados da década de 1980. O epoprostenol além de potente vasodilatador, reduz a adesividade e migração plaquetárias. Mesmo em pacientes com resposta imediata pequena ou ausente, o epoprostenol pode desempenhar ação relevante na remodelação vascular pulmonar, desde que melhore a resposta hemodinâmica e reverta a hipertrofia do ventrículo direito. Aceita-se, então, efeitos antiproliferativos e citoprotetores. Não é um fármaco de ação seletiva sobre a circulação pulmonar, não fosse pela sua curta meia-vida.⁽⁹⁻¹¹⁾

Todos os estudos controlados na HPP têm mostrado a vantagens subjetiva, com redução da dispnéia e melhora na classificação da NYHA, e objetiva, com redução da pressão da artéria pulmonar (PAP) e da RVP,

aumento do índice cardíaco (IC) e nos testes de caminhada. Tem havido, igualmente, melhora significativa da sobrevida em relação aos pacientes tratados convencionalmente. Alguns pacientes têm recebido epoprostenol por quase 10 anos, com resposta hemodinâmica e clínica sustentadas.⁽¹⁰⁻¹¹⁾

Alguns pacientes apresentam certo grau de tolerância, requerendo aumento de doses. Uma importante desvantagem do epoprostenol é a sua curta meia-vida, já que ele é instável em solução aquosa e tem meia-vida de menos de três minutos, o que implica na necessidade de administração contínua através de bomba de infusão em vaso central. Efeitos colaterais sistêmicos são pouco frequentes e bem tolerados: rubor, cefaléia, dor na região maxilar, diarreia e náuseas. Seu efeito adverso mais significativo é o risco de infecção, inerente à infusão contínua por cateter central. O custo de administração regular deste fármaco é alto, atualmente ao redor de US\$ 60.000 ao ano nos Estados Unidos.⁽¹²⁻¹³⁾

Além da HPP, o epoprostenol tem sido testado em HAP associada à esclerose sistêmica com bons resultados hemodinâmicos, mas sem alterações na sobrevida.⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

A eficácia do epoprostenol, associada à dificuldade de seu emprego, tem conduzido e justificado esforços para o desenvolvimento de análogos mais estáveis.

Iloprost

O iloprost é um análogo estável do epoprostenol, com meia-vida de 20 a 30 minutos. Por via intravenosa necessita de infusão contínua, não oferecendo vantagens significativas sobre o epoprostenol. Porém, pela sua estabilidade e maior meia-vida, pode ser administrado por via inalatória, constituindo-se em um avanço operacional sobre o epoprostenol. O iloprost inalatório tem efeitos hemodinâmicos sobre a circulação pulmonar e o débito cardíaco superiores ao do óxido nítrico inalado.⁽¹⁶⁾

Os efeitos imediatos e de curto prazo do iloprost são similares ao do epoprostenol, a saber: redução da PAP e da RVP, aumento do IC, melhora da capacidade de exercício, melhora da classificação da NYHA e melhora das oxigenações arterial e venosa.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

Os efeitos de longo prazo ainda são discutíveis. Em 23 pacientes com HPP que receberam iloprost inalatório, em doses diárias de 100 a 150 µg, pelo menos por um ano, a avaliação de 12 meses mostrou que a distância média no teste de caminhada aumentou de 278 ± 96 metros para 363 ± 135 metros (p < 0,001). A PMAP medida antes da inalação reduziu-se de 59 ± 10 mmHg para 52 ± 15 mmHg (p = 0,006), o débito cardíaco aumentou de 3,8 ± 1,4 L/min para 4,4 ± 1,3 L/

m e a RVP reduziu-se de 1.205 ± 467 para 925 ± 469 dinas/s/cm⁻⁵ ($p < 0,001$).⁽¹⁹⁾

Em estudo envolvendo 12 pacientes com HAP que receberam iloprost inalado por 3-18 meses, em doses similares ao estudo anterior, nenhum dos pacientes apresentou melhora dos testes de exercício e nas variáveis hemodinâmicas pertinentes.⁽²⁰⁾ Este estudo contrasta com os demais, que atestaram respostas favoráveis ao iloprost no teste inicial, em 12 semana e a longo prazo com a continuidade da administração.^(16-19,21)

O sistema de nebulização, incluindo o tamanho das partículas para atingir o território alveolar tem variado.⁽²²⁾ O iloprost de origem alemã vem em ampolas de 50 µg em 0,5 ml. É diluído em solução salina isotônica, onde fica estável por 24 horas. Usualmente é administrado em dose diária de 100-200 µg/dia, em alíquotas de 6-12 doses inaladas em nebulizador convencional ou ultrassônico, em intervalos de duas horas durante o dia e quatro horas durante a noite. O custo é elevado para importação e aplicação no Brasil, cerca de US\$ 20.000 dólares ao mês. O iloprost está aprovado e liberado para uso em vários países da Europa.

Treprostinil

O treprostinil (anteriormente UT-15/remodulin ou uniprost) é um análogo estável do epoprostenol, adequado para infusão contínua subcutânea (sistema semelhante ao da insulina) onde atinge meia-vida de 3-4 horas.^(23,24)

Um recente ensaio clínico multicêntrico, de delineamento randomizado, duplo-cego, controlado por placebo,⁽²⁴⁾ estudou 470 pacientes com HPP e HAP associada com doenças colágeno-vasculares e a shunts sistêmico-pulmonar congênitos, com infusão subcutânea por 12 semanas. Houve melhora de sintomas, aumento significativo da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos, redução leve mas estatisticamente significativa da pressão arterial pulmonar e aumento do débito cardíaco. Efeitos adversos atribuídos ao treprostinil foram dor local, que ocorreu em 85% dos pacientes e obrigou a suspensão da infusão em 8%, e hemorragia digestiva em três pacientes recebendo treprostinil. Quatorze pacientes (3%), sete no grupo treprostinil e sete no grupo placebo morreram durante o tratamento.⁽²⁵⁾

Este estudo permite considerar que o treprostinil é um tratamento efetivo e com razoável segurança para tratar pacientes com HAP.

Beraprost

Beraprost é um análogo estável do epoprostenol ativo por via oral, para emprego em HAP moderada e grave. O beraprost é de absorção rápida, atinge

concentrações plasmática máxima entre 30 minutos e duas horas e tem uma meia-vida de cerca de 40 a 60 minutos.⁽²⁶⁾

Em um estudo inicial não controlado de curta duração, envolvendo sete pacientes com HPP e HAP secundária em graus II e III da NYHA, o beraprost foi administrado em doses de 2,5 µg, 20 µg e 40 µg em pacientes sob estudo hemodinâmico. Este regime foi eficaz em reduzir a PAP e a RVP e aumentar o IC em pacientes com HPP. Entre três pacientes com HAP secundária, houve redução da PAP em apenas um e redução da RVP em todos. Outras variáveis hemodinâmicas medidas e calculadas tiveram resultados razoavelmente satisfatórios. Os efeitos foram máximos após 15 a 30 minutos da administração. Os efeitos adversos foram leves e transitórios.⁽²⁶⁾

Em estudo de longa duração, destinado a avaliar a sobrevida de pacientes com beraprost, foram acompanhados 58 pacientes consecutivos com HPP,⁽²⁴⁾ tratados com beraprost e 34 com terapia convencional. Beraprost foi administrado em dose inicial de 60 µg ao dia, com incrementos de 60 µg ao dia até o máximo tolerado (variação 60-180 µg), em três ou quatro tomadas, além do tratamento usual. No grupo sob tratamento convencional, 27 pacientes morreram de causas cardiopulmonares em 44 ± 45 meses, contra apenas 4 óbitos cardiopulmonares do grupo recebendo beraprost em 30 ± 20 meses. A curva de sobrevivência no grupo do beraprost demonstrou que taxas para 1, 2 e 3 anos eram 96%, 86% e 76% contra 77%, 47% e 44% no grupo da terapia convencional. Em 10% dos pacientes foram observados efeitos adversos como rubor, cefaléia, diarreia, náuseas, artralgia, levando a redução da dose ou seu espaçamento, mas todos os pacientes toleraram pelo menos uma dose de 20 µg três vezes ao dia.⁽²⁷⁾

Outro estudo de série de casos, não controlado, com 13 pacientes com HAP, incluindo nove com HPP, doses crescentes de beraprost de 80 a 160 µg ao dia no primeiro mês, até 100 a 360 µg a seguir, em três a quatro doses diárias, melhorou significativamente o desempenho no teste de caminhada em 6 minutos e não-significativamente a PAP sistólica em seguimento de 12 meses. Houve apenas um óbito e os efeitos adversos foram inexpressivos.⁽²⁸⁾

Em outra investigação do tipo série de casos, foram estudados 30 pacientes com hipertensão pulmonar com HPP (14 pacientes) e hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) (16 pacientes), que receberam beraprost oral por cerca de três meses. O tratamento com beraprost resultou em aumento significativo da carga de trabalho e do consumo de oxigênio, bem como redução da resposta ventilatória ao aumento da produção de CO₂ durante o exercício.⁽²⁹⁾

Estudo amplo, multicêntrico duplo-cego, randomizado, controlado, em 130 pacientes com HAP classe II-III da NYHA, na dose média de 80 µg quatro vezes ao dia, demonstrou os seguintes resultados: pacientes tratados com beraprost melhoraram o índice Borg de dispnéia e a capacidade de exercício - a diferença média na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos foi de 12 metros (1,8 a 48,3 metros; $p=0,036$); no subgrupo com HPP, a diferença média no teste de caminhada foi de 46,1 metros (3,0 a 89,3 metros; $p=0,035$). Não houve melhora significativa nas variáveis hemodinâmicas e na classificação da NYHA. Os efeitos adversos foram os comuns aos vasodilatadores e ocorreram apenas inicialmente. ⁽³⁰⁾

Bloqueadores dos receptores de endotelina

A endotelina-1 (ET-1) é um potente vasoconstritor e mitogênico, de origem endotelial, levando ao remodelamento vascular por proliferação, fibrose, hipertrofia e inflamação. Sua produção é estimulada pelas tensões pulsátil e de cisalhamento sobre a parede vascular, por hipóxia, angiotensina II, citocinas, fator de crescimento e pela trombina; e é inibida pelo óxido nítrico, prostaciclina, peptídeos natriuréticos e por estrogênios. A ET-1 produz vasoconstrição e proliferação da células musculares através dos receptores ETA, o que é atenuado pelos efeitos vasodilatadores da estimulação dos receptores ETB. A expressão dos receptores de ET-1 e sua produção estão aumentados em todas as formas de HAP, a saber: HPP, síndrome de CREST, síndrome de Eisenmenger, estenose mitral, DPOC, fibrose pulmonar, apnéia obstrutiva do sono, grandes altitudes e inclusive na persistência da hipertensão neonatal. Os antagonistas dos receptores da ET-1 têm demonstrado ações vasodilatadoras e antiproliferativas. ^(31, 32)

Bosentan

O bosentan é um antagonistas duplo da endotelina, pois antagoniza indistintamente os receptores ETA e ETB da ET-1. ⁽³³⁾

Um estudo duplo-cego, randomizado (2:1), controlado por placebo, avaliou em 21 pacientes com HAP primária ou associada à esclerose sistêmica, o uso de bosentan, administrado por via oral em doses de 62,5 mg duas vezes ao dia por quatro semanas, e em dose de 125 mg duas vezes ao dia pelo mínimo de 12 semanas. Encontrou-se que o bosentan aumentou a capacidade de exercício, melhorou os parâmetros hemodinâmicos entre as 12 semanas do estudo cego e 20 semanas do estudo aberto. ⁽³³⁾

Outro estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo (2:1), envolvendo 231 pacientes com HPP e HAP associada com doença colágeno-vascular, testou o bosentan administrado por via oral em doses de 62,5 mg duas vezes ao dia por quatro semanas e em dose de 125 mg em 74 pacientes ou 250 mg em 70 pacientes, duas vezes ao dia pelo mínimo de 12 semanas. Sessenta e nove pacientes receberam placebo. Os pacientes mantiveram sua medicação usual, com anticoagulantes, vasodilatadores, diuréticos carditônicos ou oxigênio suplementar. Avaliação na 16ª semana, mostrou que os pacientes tratados com bosentan (ambas as doses) tiveram melhor desempenho no teste de caminhada de 6 minutos, com aumento de 36 metros, enquanto o grupo placebo apresentou deterioração de 8 metros, então com diferença média de 44 metros (21-67 metros), diferença significativa. Bosentan também melhorou o índice Borg de dispnéia. Na análise dos subgrupos, o melhor desempenho foi naqueles pacientes recebendo a dose de 250 mg, mas a diferença não foi significativa. Elevação das transaminases foi o evento adverso mais freqüente, ocorrendo em 4% no grupo recebendo 125 mg e em 14 % no grupo de 250 mg ($p < 0,03$). ⁽³⁴⁾

Sitaxsentan

O sitaxsentan é um antagonista seletivo dos receptores ETA, ainda sem estudos conclusivos. Estudo aberto de 12 semanas em 14 pacientes com HPP e HAP secundária a cardiopatia congênita ou associada à doença colágeno-vascular, produziu melhora hemodinâmica. Em comparação aos valores de base, o sitaxsentan reduziu a PMAP de 62 ± 20 mmHg para 51 ± 23 mmHg ($p=0,0002$), aumentou o IC de $2,7 \pm 0,7$ para $3,3 \pm 1,4$ L/min/m² ($p=0,15$), reduziu a RVP de 19 ± 11 para 14 ± 14 u. ($p=0,008$) e evidenciou melhora no teste de caminhada de seis minutos 507 ± 123 para 546 ± 145 metros ($p=0,08$). Efeitos adversos pouco significativos foram rubor, congestão nasal, edema periférico e elevação das enzimas hepáticas. Doses menores de warfarin foram necessárias para a manutenção do INR dentro dos níveis terapêuticos. Destacou-se neste estudo, um efeito mais pronunciado de redução da PAP pelo sitaxsentan em contraste com as prostaciclina. ⁽³⁵⁾

Inibidores das fosfodiesterases

As fosfodiesterases (PDE) consistem uma família de 11 isoenzimas intracelulares que inativam o monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) e o monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), que são os segundos mensageiros para as ações do óxido nítrico e

das prostaciclina, respectivamente. As isoenzimas três e quatro (PDE-3, PDE-4) estão envolvidas na hidrólise do AMPc, e a isoenzima cinco (PDE-5) é a responsável pela hidrólise do GMPc.⁽³⁶⁾

O AMPc e o GMP são os responsáveis primários pela ação vasodilatadora dentro da célula muscular lisa da parede dos vasos pulmonares (CML). Os inibidores das fosfodiesterases aumentam e prolongam a ação dos mediadores da vasodilatação.⁽⁷⁰⁾

Sildenafil

O sildenafil, um inibidor das isoenzimas PDE5/6 desenvolvido originalmente para o tratamento da disfunção erétil, tem se mostrado eficaz como vasodilatador pulmonar. O sildenafil aumenta a concentração do GMPc na CML e o acúmulo deste inibe a ação da PDE-3, resultando em aumento também da concentração do AMPc.^(37,38)

Os relatos sobre o emprego do sildenafil no tratamento da HAP tem sido como fármaco associado ao iloprost ou óxido nítrico, com o objetivo de aumentar e prolongar as ações dos fármacos principais. Uso isolado de sildenafil tem sido apresentado em relatos de caso.⁽³⁹⁾

Em estudo envolvendo cinco pacientes com HPP, comparou-se os efeitos imediatos do emprego isolado de iloprost inalado em doses usuais, sildenafil oral 25 a 100 mg e a associação iloprost com sildenafil. A PMAP com iloprost isolado reduziu-se $9,4 \pm 1,3$ mm Hg e com sildenafil isolado $6,6 \pm 1,1$ mmHg ($p < 0,05$). Com a combinação de sildenafil e iloprost a redução da PMAP foi de $13,8 \pm 1,1$ mm Hg ($p < 0,009$). A redução máxima da PMAP ocorreu após a primeira dose de 25 mg de sildenafil. A duração do efeito foi maior com sildenafil isolado do que com iloprost isolado. Não houve efeitos adversos. Os autores concluíram que pequenas doses de inibidor das PDE pode ser uma associação útil com a prostaciclina no tratamento da HAP.⁽⁴⁰⁾

A combinação de sildenafil oral e iloprost inalatório foi avaliada em trinta pacientes, com HAP grave (HAP grave PMAP > 40 mm Hg e classes III e IV da NYHA), 16 com HPP, 13 com HPTEC e um paciente com aplasia da artéria pulmonar esquerda. Os pacientes receberam óxido nítrico inalado (20-40 ppm) e iloprost inalado (2,8 µg), para teste de vasorreatividade, e a seguir foram randomizados para receber sildenafil oral, em doses de 12,5 mg (n=7), 12,5 mg mais iloprost inalado (n=7), 50 mg (n=8) ou 50 mg mais iloprost inalado (n=8). Mensurações hemodinâmicas foram realizadas em condições basais e em 15, 30, 60, 90 e 120 minutos ou até 150 e 180 minutos nos grupos de sildenafil mais iloprost.

Os resultados permitiram hierarquizar as potências vasodilatadoras, pela redução da RVP e aumento do

IC: 50 mg de sildenafil mais iloprost inalado foi mais efetivo (potência vasodilatadora - 44,2% [-49,5% a -38,8%]), seguido por 12,5 mg de sildenafil mais iloprost. Iloprost isolado e sildenafil (50 mg) isolados foram igualmente efetivos, mas foram menos potentes do que a sua combinação. Os regimes menos efetivos foram sildenafil, 12,5 mg isolado, e óxido nítrico inalado (potência vasodilatadora - 14,1% [-19,1% a -9,2%]). Não ocorreram efeitos adversos importantes.

Os autores concluíram que, embora limitado pela pequena amostra e falta de uma observação de longo prazo, o sildenafil oral é um vasodilatador potente que atua sinergicamente com o iloprost inalado para causar forte vasodilatação pulmonar em HAP e HPTEC graves.⁽⁴¹⁾

Desde o trabalho original, tem havido evidências de efeitos adversos do sildenafil sobre a visão, com relatos posteriores de lesão irreversível da retina. Estudo experimental em camundongos, produziu retinite pigmentosa dose-dependente. Assim, deve haver precaução no uso de sildenafil, sendo prudente se esperar por estudos mais consistentes quando a especificidade do uso regular de sildenafil em HAP.^(42,43)

Óxido nítrico

O óxido nítrico (NO) tem um amplo espectro de ações biológicas, incluindo ações como broncodilatador, neurotransmissor, anticoagulante, agente antimicrobiano, fator anti-trombogênico, antiagregador plaquetário, inibidor da mitogênese das CML e vasodilatador.⁽⁴⁴⁾ O NO é sintetizado a partir do aminoácido L-arginina pela ação da óxido nítrico sintetase (NOS). Esta reação requer oxigênio e resulta na produção de NO e de L-citrulina. A NOS é uma enzima com três formas, a NOS neuronal (nNOS) e a NOS endotelial (eNOS) que são expressadas e a NOS induzível (iNOS). A iNOS ativada por citocinas e moléculas inflamatórias é reconhecida como a maior produtora de NO.⁽⁴⁵⁾

O NO sintetizado nas células endoteliais da circulação difunde-se para dentro da CML e atua diretamente a guanilato ciclase solúvel, a qual cataliza a formação do GMPc a partir do GMP, resultando na redução da concentração citosólica de cálcio iônico e relaxamento muscular, independente do estado da CML. O NO é um vasodilatador pulmonar seletivo quando administrado por via inalatória. Como o NO é altamente solúvel em lipídios e liga-se rapidamente à oxi-hemoglobina, ele atinge os alvéolos, difunde-se para a CML vascular, mas é inativado antes de alcançar a circulação sistêmica, resultando em vasodilatação pulmonar seletivo por via inalatória.⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾

Em um relato pioneiro, que envolveu oito pacientes com HAP, a inalação de NO, 40 ppm, produziu redução da RVP sem interferência na resistência vascular sistêmica. O emprego terapêutico do NO na vasodilatação aguda, principalmente em HAP neonatal, tem tido sucesso, por sua eficiência e disponibilidade. ^(47,48)

Para tratamentos continuados, com na HPP onde se requer inalação contínua, HAP grandes dificuldades operacionais. A administração de um precursor do NO como a L-arginina poderia ter efeito final favorável na circulação pulmonar.

L-arginina

Estudo controlado, em 19 pacientes com hipertensão pulmonar primária ou secundária pré-capilar, avaliou a resposta hemodinâmica à administração oral de L-arginina, um precursor de NO. Todos os pacientes submeteram-se ao estudo da resposta hemodinâmica aguda após a dose de L-arginina VO em cápsulas de 500 mg por 10/Kg de peso corporal, em intervalos de 30 minutos, começando 30 minutos antes e se estendendo até 120 minutos após a dose de L-arginina. A seguir, foi realizado em 16 pacientes o estudo de capacidade de exercício, com a L-arginina administrada na mesma dose (n=9), ou placebo (n=7), três vezes ao dia, por 5 a 7 dias. ⁽⁴⁹⁾

A administração de L-arginina aumentou o nível plasmático de L-arginina e de L-citrulina, indicando aumento da produção de NO, e reduziu os níveis plasmáticos dos peptídeos natriuréticos atrial e cerebral. Houve melhora aguda significativa das variáveis hemodinâmicas pulmonares, com pouca repercussão sistêmica. A PMAP reduziu-se em 9% ($p < 0,05$) e a RVP em 16% ($p < 0,05$). A suplementação de L-arginina por uma semana resultou em leve aumento do consumo de oxigênio ($p < 0,05$) e uma leve redução na inclinação da relação volume minuto/produção de CO₂ ($p < 0,05$). Não houve hipotensão sistêmica significativa. Não houve resposta ao placebo. Estes resultados sugerem que L-arginina pode causar vasodilatação pulmonar, ao menos parcialmente, via mecanismo mediado pelo NO. Estes efeitos, apesar de relativamente pequenos comparados com o efeito das prostaciclina, podem ser benéficos. ⁽⁴⁹⁾

Outros fármacos

Outros vasodilatadores orais têm sido usados com resposta variável, a saber: inibidores da enzima conversora da angiotensina, hidralazina, diazóxido, nitratos, beta-bloqueadores, agonistas alfa-adrenérgicos periféricos. ^(4, 50-52)

Inibidores da enzima conversora da angiotensina

Estudo em seis pacientes com HAP associada com doença colágeno-vascular que receberam captopril evidenciou redução aguda de 26% na RVP em quatro pacientes, sem alteração na PMAP. ⁽⁵¹⁾

Estudo de curta e longa duração avaliou os efeitos do captopril, um inibidor da enzima conversora da angiotensina-II, em oito pacientes com doenças colágeno-vasculares (esclerose sistêmica, síndrome de CREST ou doença mista). O captopril, em doses convencionais, foi eficaz em produzir modificações agudas e sustentadas na RVP. ⁽⁵²⁾

Estudo experimental em ratos, nos quais foi produzido remodelamento vascular, mostrou que a administração de inibidores da ECA suprimiu de forma significativa a proliferação da camada íntima, bem como supressão da expressão genética da tropoelastina e do pró-colágeno tipo I, sem interferir na hipertrofia da média e espessamento da adventícia. Estes achados sugeriram aos autores que o sistema de angiotensina dos tecidos pode ser alvo para esforços terapêuticos para suprimir o remodelamento vascular na HAP. ⁽⁵³⁾

Hipertensão arterial pulmonar secundária

O tratamento da hipertensão pulmonar secundária é dirigido primeiramente à condição de base quando possível. Por analogia, na HAP associada à 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 aos encontrados na HPP, isto é, o fato de demonstrar benefício nesta doença não autoriza o seu uso baseado em evidências em outras etiologias de HAP.

Corticosteróide e ciclofosfamida são efetivos para HAP associada com lúpus eritematoso sistêmico (LES). Tratamento imunossupressivo deveria ser realizado durante estágio precoces da HAP para melhorar o prognóstico. ⁽⁵⁴⁾

DPOC

Estratégias de tratamento da HAP secundária à doença pulmonar estrutural crônica, como a doença

pulmonar obstrutiva crônica ou as fibroses pulmonares, ou condições hipoxemiantes crônicas, como a hipoventilação alveolar, contemplam a otimização do tratamento da situação de base, conforme indicado, e vasodilatação pulmonar seletiva pela oxigenoterapia.

Na DPOC deve-se melhorar o intercâmbio de gases por fármacos broncodilatadores e testes de resposta aos esteróides. A seguir, está indicado oxigenoterapia domiciliar por um mínimo de 15 horas diárias. Se a HAP persistir, estaria justificado um teste de reatividade aos vasodilatadores, da mesma forma que para a HPP. O risco de usar-se vasodilatadores na DPOC é o de exacerbar a hipoxemia devido aos efeitos sobre o instável equilíbrio ventilação/perfusão. Este efeito adverso não se observa com o óxido nítrico.

Na prática, o emprego de vasodilatadores poderá ser testado em pacientes sob oxigenoterapia e por titulação clínica, isto é, caso a caso. Entre os bloqueadores dos canais de cálcio, amlodipina e felodipina em doses únicas diárias entre 2,5 e 10 mg tem demonstrado benefício. Têm sido igualmente testados inibidores das PDE-5 como o dipiridamol e da PDE-3 como enoximone, inibidores da ECA e precursores do NO como a L-arginina. Experimentalmente, testam-se abridores dos canais de potássio (K++) e inibidores da elastase, inibidores dos receptores de depuração do peptídeos natriurético atrial. A rigor, as novas classes de vasodilatadores e antiproliferativos são igualmente esperadas a terem efeitos positivos na HAP secundária as DPOC. ^(4, 55-59)

Tratamento cirúrgico

A septostomia atrial com balão 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 septoplastia produz curto-circuito direita-esquerda, com conseqüente dessaturação sangüínea, o que é usualmente compensada pelo aumento do débito cardíaco. No acompanhamento clínico do pacientes, a septoplastia deve ser considerada em casos de síncope. ⁽⁶⁰⁾

A outra técnica cirúrgica empregada na HPP é o transplante pulmonar ou coração-pulmão (em casos com envolvimento do coração esquerdo ou cardiopatias congênitas associada), 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 mesmo a função ventricular direita gravemente reduzida melhora

substancialmente mesmo sem o transplante cardíaco associado, tem-se optado atualmente pelo transplante pulmonar isolado. O pós-operatório imediato tem sido referido como difícil, e a expectativa de vida é menor do que para transplantes cardíacos, de fígado e de rim. Mas é um recurso a ser utilizado e valorizado. Não há relatos de recorrência após o transplante. ⁽⁶¹⁾

Modelo de indicações, conforme as necessidades e disponibilidades

- Em pacientes da classe funcional I (sem limitação de atividades físicas e sem sintomas) estaria indicado apenas observação e medidas convencionais, incluindo anticoagulação com cumarínicos;

- Em pacientes da classe II (ligeira limitação de atividades física; a atividade física habitual causa dispnéia, dor torácica ou quase síncope; pacientes confortáveis em repouso): (1) medidas gerais, anticoagulantes orais, BCC nos responsivos aos teste agudo; (2) nos não responsivos, dependendo de disponibilidades, beraprost oral ou bosentan oral; ainda não há indicação embasada em evidências para sildenafil isolado, nem para L-arginina isolada.

- Em pacientes na classe funcional III (limitação física acentuada, atividades físicas

menos do que as habituais causa dispnéia ou dor torácica ou quase síncope): (1) medidas gerais, anticoagulação e BCC nos responsivos ? associação com beraprost oral ou bosentan oral; (2) nos não responsivos, dependendo da disponibilidade, testar beraprost oral, treprostnil subcutâneo, iloprost inalatório ou bosentan oral; (3) nos instáveis considerar a possibilidade de combinação com sildenafil ou L-arginina oral ou, se disponível, epoprostenol ou iloprost endovenoso.

- Pacientes na classe IV (incapacidade de realizar qualquer atividade física sem sintomas ou desconforto, sinais de insuficiência cardíaca direita, possível dispnéia em repouso): (1) medidas gerais, anticoagulação, epoprostenol ou iloprost IV ou bosentan oral, (2) considerar terapia combinada (3), considerar septoplastia atrial, (4) considerar transplante de pulmão.

Prognóstico

A sobrevida média de pacientes com HPP, que estava entre 2 e 4 anos do diagnóstico, tem aumentado nos últimos anos. Anticoagulação precoce, uso regular de vasodilatadores e cuidados mais abrangentes com os pacientes tem aumentado a qualidade e a expectativa de vida de muitos pacientes. Principalmente, a possibilidade de uso de epoprostenol e análogos tem feito diferença; em alguns pacientes não-respondedores imediatos, a continuidade de sua administração tem

melhorado as cifras hemodinâmicas, sugerindo ação eficiente no processo de remodelamento vascular. Espera-se que a disponibilidade dos novos vasodilatadores e antimitogênicos por via oral possa permitir tratamento para todos os pacientes com HAP e não apenas aos respondedores aos teste de vasorreatividade, influenciando a qualidade de vida e as taxas de sobrevivência.

Resumo

- A HAP, especialmente a HPP, ainda não dispõem de tratamento curativo.

- Nos últimos quinze anos tem havido importantes avanços no entendimento dos mecanismos vasoconstritivos e proliferativos sobre o endotélio e a CML que levam à vasculopatia hipertensiva, e na produção de fármacos com impacto sobre a sobrevida e a qualidade de vida.

- O epoprostenol, a forma sintética da prostaciclina PGI₂ constituiu-se na maior contribuição ao tratamento da HPP e da HAP associada, e levou à procura de análogos estáveis que permitissem evitar a infusão contínua por cateter central.

- Os análogos estáveis do epoprostenol, como o iloprost inalatório, o treprostinil subcutâneo e o beraprost oral tem demonstrado qualidade similares.

- A nova linha de antagonistas dos receptores da endotelina-1, como o bosentan via oral, oferece um recurso que pode se transformar em central no tratamento da HPP.

- A ampliação da indicação dos inibidores das fosfodiesterases, principalmente da fosfodiesterase-5 (sildenafil), como vasodilatadores pulmonares, tem sido testada basicamente em combinação com iloprost inalatório, aumentando a potência e a duração dos efeitos da droga inalada. Entretanto, sua utilização a longo prazo, em associação ou isoladamente, carece de estudos complementares quanto aos efeitos adversos.

- Os bloqueadores dos canais de cálcio continuam tendo lugar nos pacientes responsivos ao teste de vasorreatividade.

- O emprego de anticoagulantes continua com indicação formal nas estratégias de tratamento.

- A possibilidade de se agregar indiretamente óxido nítrico ao tratamento, por meio de emprego de seu precursor L-arginina, por via oral, enriquece as possibilidades de abrangência de tratamento, em uma condição que cada vez mais parece multifatorial em sua patogenia.

- A precocidade do diagnóstico e da instalação do tratamento são importantes, considerando-se o papel do remodelamento vascular e a deterioração cardíaca.

- Medidas gerais têm seu papel nas estratégias de tratamento, na proteção dos pacientes.
- Os recursos cirúrgicos devem ser individualizados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weir EK, Rubin LJ, Ayres SM. The acute administration of vasodilators in primary pulmonary hypertension: experience from the National Institutes of Health Registry on Primary Pulmonary Hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1623-30.
2. Rich S, Brundage BH. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression in right ventricular hypertrophy. *Circulation* 1987; 76:135-41.
3. Rich S, Kauffman 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.
4. Wanstall JC, Jeffery TK. Recognition and management of pulmonary hypertension. *Drugs* 1998; 56:989-1007.
5. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersch BJ, Mcgoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70:580-87.
6. 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.
7. Galiè NM. Do we need controlled clinical trials in pulmonary arterial hypertension? *Eur Respir J* 2001; 17:1-3.
8. Campbell WB, Halushka PV. Lipid-derived autacoids. Eicosanoids and platelet-activating factor. In: Hardman JG, Goodman Gilman A, Limbird LE. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics* 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996:601-16.
9. Higenbottan T, Wheeldon D, Wells F, Wallwork J. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Lancet* 1984; 1:1046-47.
10. 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* 1998; 338:273-77.
11. D'Alonzo GG, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a natural prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115:343-49.

12. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334:296-301.
13. Shapiro SM, Oudiz RJ, Cao T. Primary pulmonary hypertension: improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:343-49.
14. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brubdage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. *Ann Intern Med* 2001; 132:425-34.
15. Klings ES, Hill NS, Leong MH, Simms RW, Korn JH, Farber HW. Systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: short- and long-term effects of epoprostenol (prostacyclin). *Arthritis Rheum* 1999; 42:2638-45.
16. Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani A, Wilkens H, Winkler J, Bnorst MM, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:176-82
17. Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R, Ghofrani A, Grimminger F, Seeger W. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996; 124:820-24.
18. 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; 160:600-07.
19. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeier A, Spiekerkötter E, Niedermayer J, et al. Long-term treatment of pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000; 342:1866-70.
20. Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, Winkler J, Wilkens H, Hoeper MM et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:435-43.
21. Machherndl S, Kneussl M, Baumgartner H, Schneider B, Petkov V, Schenk P, Lang IM. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost. *Eur Respir J* 2001, 17:8-13.
22. Gessler T, Schmehl T, Hoeper MM, Rose F, Ghofrani HA, Olschewski H, et al. Ultrasonic versus jet nebulization of iloprost in severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001; 17:14-9.
23. Channick RN, Rubin LJ. New and experimental therapies for pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22:539-45.
24. Hamilton G, Saba T, Corris P, Delcroix M, Simonneau G, Sitbon O, et al. Improvement of exercise tolerance due to uniprost in patients with pulmonary arterial hypertension is related to baseline performance (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:A540.
25. Simonneau G, Barst RJ, Galiè 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-control trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:800-04.
26. Saji T, Ozawa Y, Ishikita T, Matsuura H, Matsuo N. Short-term hemodynamic effect of a new oral PGI2 analogue, Beraprost, in primary and secondary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 78:244-47.
27. Nagaya N, Uematsu M, Okano Y, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi 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
28. Vizza CD, Sciomer S, Morelli S, Lavallo C, Di Marzio P, Padovani D et al. Long term, treatment of pulmonary arterial hypertension with beraprost, an oral prostacyclin analogue. *Heart* 2001; 86:661-65.
29. Nagaya N, Shimizu Y, Satoh T, Uematsu M, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Oral beraprost sodium improves exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary or thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2002; 87:340-45.
30. Galiè 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.
31. Yanagisawa M. The endothelin system. A new target for therapeutic intervention. *Circulation* 1994; 89:1320-22.
32. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995;333:356-63.
33. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost AF, Tapson VF et al. Effects of dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358:1119-23.
34. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346:896-903.
35. Barst RJ, Rich S, Horn EM, McLaughlin VV, Kerstein D, Widlitz AC et al. Efficacy and safety of chronic treatment with oral selective endothelin-A receptor

- blocker sitaxsentan in pulmonary hypertension (PAH), *Circulation* 2000; 102:II-427.
36. Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 1995;75:725-48.
 37. 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; 29:1000-05.
 38. Kleinsasser A, Loeckinger A, Hoermann C, Puehringer F, Mutz N, Bartsch G, Lindner KH. Sildenafil modulates hemodynamics and pulmonary gas exchange. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:339-43.
 39. Hoeper MM, Galiè N, Simonneau G, Rubin LJ. New treatment for pulmonary arterial hypertension. *Am Respir Crit Care Med* 2002; 165:1209-16.
 40. 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.
 41. Ghofrani HA, Wiedermann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissman N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002; 136:515-22.
 42. Glodstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile function. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338:1397-1404.
 43. Behn D, Potter MJ. Sildenafil-mediated reduction in retinal function in heterozygous mice lacking the β -subunit of phosphodiesterase. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:523-27.
 44. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327:524-26.
 45. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329:2002-12.
 46. Hart CM. Nitric oxide in adult lung disease. *Chest* 1999; 115:1407-17.
 47. Pepke-Zaba J, Higenbottan TW, Dinh-Xuan AT. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991; 338:1173-74.
 48. Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *New Engl J Med* 1997; 336:597-604.
 49. Nagaya N, Uematsu M, Oya H, Sato N, Sakamaki F, Kyotani S, et al. Short-term oral administration of L-arginine improves haemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:887-91.
 50. Klings ES, Farber HW. Current management of primary pulmonary hypertension. *Drugs* 2001; 61:1945-56.
 51. 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. *Eu Respir J* 1999; 13:210-12.
 52. Niarchos AP, Whitman HH, Goldstein JE. Hemodynamic effects of captopril in pulmonary hypertension of collagen vascular disease. *Am Heart J* 1982; 104:834-38.
 53. Alpert MA, Pressly TA, Mukerji V, Lambert CR, Mukerji B. Short- and long-term hemodynamic effects of captopril in patients with pulmonary hypertension and selected connective disease. *Chest* 1992; 102:1407-12.
 54. Tanaka E, Harigai M, Tanaka M, Kawaguchi Y, Hara M, Kanatani N. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: evaluation of clinical characteristics and response to immunosuppressive treatment. *J Rheumatol* 2002; 29:282-87.
 55. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1994. 150: 833-852 (part one); 1158-68 (part two).
 56. Sajkov D, Wang T, Frith PA, Bune AJ, Alpers JA and Mcvoy RD. A comparison of two long-acting vasoselective calcium antagonists in pulmonary hypertension secondary to COPD. *Chest* 1997; 111:1866-30.
 57. Leeman M, Lejeune P, Melot C. Reduction in pulmonary hypertension and in airway resistance by enoximone (MDI 17043) in decompensated COPD. *Chest* 1987; 91:662-66.
 58. Nenci GG, Berrettini M, Todisco T. Effects of dipyridamole on the hypoxemic pulmonary hypertension of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1988; 53:13-9.
 59. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343:269-80.
 60. Sandoval J, Rothman A, Pulido T. Atrial septoplasty for pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22:547-60.
 61. Trulock EP. Lung transplantation for primary pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22:583- 93. ■