

**Atualização**

## **Revisão conceitual de Hipertensão Pulmonar.** Pulmonary Hypertension.

*Silvana Elena Romano<sup>1</sup>.*

### **RESUMO**

A hipertensão pulmonar (HP) apresenta-se como enfermidade de rápida evolução e sujeita a constantes mudanças em sua definição, em seu rastreamento, nas técnicas propedêuticas, na avaliação de seu estadiamento e em seu acompanhamento. Um progresso substancial no aperfeiçoamento das técnicas de imagem, nos biomarcadores usados para triagem dos pacientes com a doença e no acompanhamento das respostas clínicas vem sendo observado na última década. Devido às constantes modificações conceituais e classificações desta doença complexa, grave e com grande impacto socioeconômico, apresentamos um protocolo com a finalidade de nortear diagnóstico e tratamento clínicos, oferecendo ainda o devido suporte técnico para embasamento de decisões (pedidos de fornecimento de medicamentos especiais a nível público) na esfera do Poder Judiciário.

**Descritores:** Hipertensão Pulmonar, Circulação Pulmonar.

### **ABSTRACT**

Pulmonary Hypertension shows itself as a disease of swift evolution and as such subject to constant changes in its very definition, in its tracking it down, in its propaedeutic techniques, in its ranking and its follow-up. In the last decade there has been observed a substantial progress in the embetterment of image techniques, in the biomarkers used for sorting out patients with the disease and in the following-up of clinical responses. Due to constant conceptual modifications and classifications of such a complex serious disease with great socioeconomic impact, it is hitherto present a protocol aiming at guiding at diagnosis and clinical treatment offering altogether due technical support for the framework of decisions (requests for supplying special medicines under public scale) at the Judiciary power level.

**Keywords:** Pulmonary Hypertension; Pulmonary Circulation.

1. Pneumologista do Hospital Federal dos Servidores do Estado/MS/RJ. Coordenadora do Centro de Referência em Hipertensão Pulmonar do HFSE/MS/RJ. Este trabalho foi concebido no Hospital Federal dos Servidores do Estado, ficando patente que sua autora esta isenta de conflitos de interesse.

**Endereço para correspondência:** Silvana Elena Romano. Rua Sacadura Cabral 178, Unidade de Pacientes Externos (UPE), 2o andar, sala 200. CEP: 20221-903. Tel: (21) 8461 9299 e (21) 2291 3131, R: 3743. E-mail: silvanar.elena@globo.com.

O maior entendimento dos mecanismos fisiopatológicos registrados na última década sobre circulação pulmonar permitiu um aumento na conscientização da importância da Hipertensão Pulmonar (HP), gerando maior clareza sobre a morbi- mortalidade de várias doenças sistêmicas com acometimento pulmonar.

A classificação de HP vem sofrendo transformações desde a década de 1970. A renovação dos conhecimentos sobre sua fisiopatologia vem conduzindo à necessidade de rever conceitos e também as classificações existentes. Como consequência houve reagrupamento das doenças que cursam com HP, que compartilham semelhanças em seus mecanismos fisiopatológicos, nos quadros clínicos e nas abordagens terapêuticas. A HP ocorre em várias doenças que de acordo com as expressões fisiopatológicas semelhantes foram relacionadas em um mesmo subgrupo. Assim, quando uma HP é detectada ao ecocardiograma, o paciente necessariamente deverá ser encaminhado para extensa investigação diagnóstica objetivando melhor caracterizar a doença, confirmar o diagnóstico de HP e assim poder ser enquadrada em um sub-grupo de sua classificação conforme a etiologia e avaliando ainda sua possibilidade terapêutica.

Pertencente a um desses sub-grupos encontra-se a Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) que é considerada uma doença complexa e rara. Devido ao fato de a HAP não ser “lembrada”, seu sub diagnóstico contribui para diminuir sua prevalência, porém registros como da França estimam uma prevalência de 25 casos por milhão de adultos. Ressalte-se que para a sua real prevalência é preciso considerar sua ocorrência nos países em desenvolvimento, onde ocorrem casos de HAP associados com anemia falciforme e esquistossomose.

A HP requer cuidados multidisciplinares, porquanto ser debilitante para o paciente em termos de atividade funcional, qualidade de vida e por apresentar mortalidade significativa em três anos. Vivenciando e compartilhando das agruras dessa doença, elaboramos um protocolo que tem por objetivo básico primordial orientar para o diagnóstico (fazer ser lembrada) e seu tratamento.

Nesse documento, voltado essencialmente para HAP, e considerando a necessidade de fazer tal enfermidade melhor ser lembrada, optou-se pelo maior detalhamento das evoluções e atualizações ocorridas em suas classificação, etiologia, prevalência e tratamento. Importa ainda ressaltar que o mesmo foi escrito, segundo normas técnicas previstas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) do Ministério da Saúde (MS).

### **Protocolo de Hipertensão Arterial Pulmonar**

#### **Introdução:**

A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) é uma condição patológica progressiva caracterizada por pressões elevadas na artéria pulmonar, levando à falência do ventrículo direito. A lesão vascular na HAP

ocorre de forma idiopática ou em associação com outras doenças. Critérios hemodinâmicos são adotados na definição de HAP, tais como: pressão arterial pulmonar média >25mmHg, pressão capilar pulmonar <15mmHg e resistência pulmonar >3 unidades Wood.

#### **Classificação:**

A HAP engloba um grupo de enfermidades que apresentam situações fisiopatológicas semelhantes e está compreendida na classificação como uma subcategoria (ou subgrupo).

O quadro 1 apresenta a classificação da Hipertensão Pulmonar (HP). Além de se constituir um importante guia para orientação etiológica e de diagnóstico, pois as doenças estão agrupadas por características comuns que orientam a escolha terapêutica. Essa classificação foi elaborada pela OMS, em dezembro de 2003, sendo utilizada pelas Sociedades Brasileiras de Pneumologia, Cardiologia e Reumatologia e adotada universalmente para o acompanhamento dos pacientes e decisões terapêuticas.

Quadro 1 - Classificação da hipertensão pulmonar

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>Hipertensão arterial pulmonar (HAP)</u> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1 Idiopática(HAPI)</li> <li>1.2 Familiar (HAPF)</li> <li>1.3 Relacionada:           <ul style="list-style-type: none"> <li>a doenças do tecido conectivo (DIC)</li> <li>a cardiopatias congênitas (CCg)</li> <li>a hipertensão portal</li> <li>infecção pelo vírus da imunodeficiência humana(HIV)</li> <li>drogas/ toxinas</li> <li>outras (hemoglobinopatias, telangectasia familiar hereditária)</li> </ul> </li> <li>1.4 HAP com significante envolvimento venoso e/ou capilar</li> <li>1.5 Hipertensão Pulmonar persistente do recém nascido</li> </ol> </li> <li>2. <u>Hipertensão Pulmonar por doença do coração esquerdo</u></li> <li>3. <u>Hipertensão Pulmonar por doença pulmonar e/ou hipóxia</u></li> <li>4. <u>Hipertensão Pulmonar por doença trombótica e/ou embólica crônica</u></li> <li>5. <u>Miscelânea</u></li> </ol> |
|--|

Durante o 4º Simpósio Mundial de HAP ocorrido em 2008, em DANA POINT (Califórnia, USA), ficou decidido manter a arquitetura e filosofia geral das classificações anteriores.

As modificações aprovadas neste Simpósio dizem respeito principalmente ao grupo 1, onde estão relacionadas as enfermidades que cursam com HAP. Neste sub-grupo estão incluídos pacientes com história familiar de HAP e pacientes com HAP idiopática com mutações germinativas (como por exemplo: receptor 2 da proteína morfogenética óssea; receptor tipo 1 de ativina semelhante à quinase, e endoglina).

Nesta nova classificação a esquistossomose e anemia hemolítica crônica aparecem como entidades separadas no sub-grupo de HAP associada a doenças identificadas.

Por fim, decidiu-se colocar a doença veno-oclusiva e hemangiomatosa capilar pulmonar em grupo separado (grupo 1'), porém destacado e muito próximo do grupo 1. Assim, o grupo 1 com HAP ficou mais homogêneo.

QUADRO 2 - Classificação Clínica Atualizada de Hipertensão Pulmonar (DANA POINT 2008)

<p>1. Hipertensão arterial pulmonar (HAP)</p> <p>1.1. HAP Idiopática</p> <p>1.2. Hereditária</p> <p>1.2.1. BMPR2</p> <p>1.2.2. ALK1 (sigla em inglês), endoglinina (com ou sem telangiectasia hemorrágica hereditária)</p> <p>1.2.3. Desconhecida</p> <p>1.3. Induzida por medicamento e toxina</p> <p>1.4. Associada com</p> <p>1.4.1. Doenças do tecido conjuntivo</p> <p>1.4.2. Infecção por HIV (sigla em inglês)</p> <p>1.4.3. Hipertensão portal</p> <p>1.4.4. Cardiopatias congênitas</p> <p>1.4.5. Esquitossomíase</p> <p>1.4.6. Anemia hemolítica crônica</p> <p>1.5 Hipertensão pulmonar persistente de recém-nascido</p> <p>1' Doença pulmonar veno-oclusiva (DPVO) e/ou hemangiomasose capilar pulmonar (HCP)</p>
<p>2. Hipertensão pulmonar devido à cardiopatia esquerda</p> <p>2.1. Disfunção sistólica</p> <p>2.2. Disfunção diastólica</p> <p>2.3. Doença valvar</p>
<p>3. Hipertensão pulmonar devido a doenças pulmonares e/ou hipoxia</p> <p>3.1. Doença pulmonar obstrutiva crônica</p> <p>3.2. Doença pulmonar intersticial</p> <p>3.3. Outras doenças pulmonares com modelo restritivo e obstrutivo misto</p> <p>3.4. Respiração com distúrbios do sono</p> <p>3.5. Distúrbios de hipoventilação alveolar</p> <p>3.6. Exposição crônica à alta altitude</p> <p>3.7. Anormalidades do desenvolvimento</p>
<p>4. Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTC)</p>
<p>5. Hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais não evidentes</p> <p>5.1. Distúrbios hematológicos: distúrbios mieloproliferativos, esplenectomia</p> <p>5.2. Distúrbios sistêmicos: sarcoidose, histiocitose pulmonar de células de Langerhans: linfangioleiomiomatose, neurofibromatose, vasculite</p> <p>5.3. Distúrbios metabólicos: doença de armazenamento de glicogênio, doença de Gaucher, distúrbios da tireóide</p> <p>5.4. Outros: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica em diálise</p>
<p>ALK1 - activin receptor-like kinase tipo 1; BMPR2 bone morphogenetic protein receptor tipo 2; HIV - human immunodeficiency virus.</p>

O comprometimento funcional expressivo dos pacientes com HP requereu a utilização de uma graduação para caracterizar o impacto inicial da doença e sua influencia nas atividades físicas habituais e servindo também para orientação prognóstica. Sendo assim, adotou-se a classificação funcional da New York Heart Association (NYHA) modificada para Hipertensão Pulmonar, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (Quadro 3).

Quadro 3 - Classificação funcional nyha para hipertensão pulmonar de acordo com OMS

<p>Classe I: ausência de sintomas (dispnéia ou fadiga, dor torácica, pré-síncope) nas atividades físicas habituais.</p> <p>Classe II: atividades físicas habituais causam sintomas acarretando discreta limitação. Não apresenta sintomas no repouso,</p> <p>Classe III: mínima atividade física habitual causa importante limitação. Não apresentam sintomas no repouso,</p> <p>Classe IV: Incapacidade para qualquer tipo de atividade física habitual. Sintomas podem estar presentes mesmo em repouso. Sinais de falência de ventrículo direito</p>
---

### Epidemiologia

Não existem dados disponíveis no Brasil sobre a prevalência de HAP. Estudos amplos na França e Escócia apuraram prevalência entre 15 e 70 pacientes por milhão de habitantes para a HAP. Um registro brasileiro de HP, coordenado pelo comitê Nacional de Hipertensão Pulmonar formado pelas Sociedades Brasileira de Cardiologia, Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e Brasileira de Reumatologia, encontra-se em andamento com objetivo de suprir a ausência de dados epidemiológicos sobre a doença ([www.hap.med.br](http://www.hap.med.br)), já estando registrados cerca de 1.200 pacientes até dezembro de 2010.

A prevalência de HAP nas doenças associadas (Grupo 1.3 da Classificação de 2003, e Grupo 1.4 de DANA POINT 2008) é muito diferente para cada subgrupo.

Nas doenças do colágeno, particularmente na esclerodermia, a HP ocorre em aproximadamente 15% dos indivíduos. No Brasil a esquistossomose tem um lugar de destaque entre as causas de HP. Estima-se que existam 8 a 10 milhões de indivíduos parasitados e que a prevalência de cor pulmonale varie de 1% a 5% de todos os casos infectados, sendo maior entre os pacientes com a forma hepato-esplênica. É estimada em 0,5% a incidência de HP em pacientes com HIV. Tais enfermidades mereceram referência em razão de serem conhecidas suas prevalências, já que das demais integrantes do sub-grupo de doenças associadas não se tem um levantamento fidedigno até o presente.

A HP é doença debilitante e incapacitante que pode levar o paciente ao óbito em curto espaço de tempo. Diversos estudos clínicos revelam uma sobrevida de apenas dois anos e meio a três anos. As internações nesses casos acontecem de forma prolongada, e no mínimo a cada três meses devido às complicações apresentadas. Assim, considera-se a HAP uma doença de forte impacto sócio-econômico.

### Hipertensão Arterial Pulmonar segundo a Classificação Internacional de Doenças -CID- 10

As modalidades diagnósticas da HAP mais presentes nas casuísticas dos estudos clínicos baseados em seus tratamentos são;

- I27.0- HAP idiopática
- I27.8- HAP associada a cardiopatias congênitas /síndrome de Eisenmenger
- M32.1- HAP associada a doença do tecido conectivo-lupus eritematoso sistêmico
- M34.8- HAP associada a doença do tecido conectivo-esclerose sistêmica

### Diagnóstico

Propedêutica clínica cuidadosa e exames complementares são as pedras fundamentais no diagnóstico da HP, sobretudo para gerar uma correta classificação no subgrupo.

Fundamental nesta fase diagnóstica é reconhecer a situação clínica exata da HP, diferenciando as causas secundárias e os subtipos de HAP (entre idiopática, induzida por medicamentos e associada a outras doenças). O tratamento para cada condição diagnóstica e, sobretudo a utilização apropriada dos medicamentos, depende de um diagnóstico preciso. As doenças respiratórias (incluídas no grupo 3 tanto da Classificação de 2003, quanto daquela de DANA POINT 2008) devem ter investigação adequada objetivando o reconhecimento de enfermidades que necessitam abordagem terapêutica mais específica (por exemplo: DPOC, doença pulmonar intersticial).

O 4º Simpósio Mundial, DANA POINT 2008, sobre HP foi o primeiro encontro internacional a focalizar não apenas a HAP mas também as formas denominadas não-HAP de Hipertensão Pulmonar (HP). O termo “não-HAP HP” compreende aquelas formas de HP, enquadradas nos grupos 2 a 5 da atual classificação de HP (Quadro 2); isto é, aquelas formas associadas à doença ventricular, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), tromboembolismo venoso recorrente e outras doenças. Muitas dessas formas de HP são bem mais comuns que a HAP, porém menos estudadas, principalmente em relação ao tratamento. Assim, a falta de estudos clínicos de peso que abordem o assunto para esses grupos contribui para a inexistência de terapia adequada para a “não-HAP HP”

### História Clínica:

Dispneia, cansaço, fadiga, limitação para atividades diárias, dor precordial e torácica, tonturas, síncope, cianose, hemoptise são os sinais e sintomas pesquisados e encontrados na história clínica que traduzem o grau da doença. Manifestações articulares das doenças do tecido conjuntivo, sangramento digestivo na hipertensão porta, doenças oportunistas no paciente HIV positivo, representam os sintomas relacionados com o comprometimento de outros órgãos no caso de doença associada.

### Exame físico

É mister o exame cuidadoso dos aparelhos respiratório e cardiovascular.

A presença do aumento da intensidade da segunda bulha que representa a hipertensão na circulação pulmonar ( $P2 > A2$ ), os sinais de sobrecarga de câmaras cardíacas direitas (estase jugular, visceromegalia, ascite, edema) são achados importantes e relevantes no diagnóstico de HAP. As cardiopatias congênitas apresentam sinais específicos que devem ser reconhecidos pelo examinador. A disfunção ventricular esquerda e doenças valvares quando cursam com HP devem ser identificadas de forma mais precisa para um enfoque terapêutico adequado.

### Exames complementares

Os exames complementares são necessários para identificar a causa da HP, estabelecer sua gravidade e definir seu melhor tratamento.

Relação de exames importantes no planejamento do tratamento apropriado diante de um paciente em investigação para HP:

- Ecocardiograma
- Eletrocardiograma e radiograma de Tórax
- Prova de Função Pulmonar com Teste de Difusão
- \*Polissonografia / oximetria noturna
- Tomografia Computadorizada de Tórax / \*\*\*Angiotomografia de Tórax
- Cintilografia de ventilação / perfusão
- Ultrassonografia abdominal
- Pesquisa de vírus HIV, Hepatite B e C
- Transaminases
- Hemograma completo e VHS
- Pesquisa de fator anti-núcleo,
- Provas de função tireoidiana
- \*\* Exame oftalmológico
- Cateterismo cardíaco com teste de reatividade vascular com óxido nítrico

Legenda:

\*Apenas para pacientes com sintomatologia da Síndrome da Apnéia e Hipopnéia Obstrutiva do Sono

\*\*Apenas para pacientes que irão fazer uso de Sildenafil

\*\*\*Sujeito à critério médico

### Crítérios de Inclusão e Exclusão para Tratamento de Hipertensão Arterial Pulmonar

#### • Critério de Inclusão

Serão considerados portadores de HAP e, portanto, candidatos ao Protocolo de Tratamento, todos os pacientes cuja avaliação clínica e laboratorial conduza ao diagnóstico de uma das doenças relacionadas no grupo 1 da Classificação de DANA POINT 2008 (Quadro 3).

Poderão ainda ser considerados para tratamento, com base em análise caso a caso, os pacientes portadores de HP por tromboembolismo crônico, sem indicação ou refratários ao tratamento cirúrgico (tromboendarterectomia).

• *Critério de Exclusão*

Pacientes com avaliação diagnóstica incompleta que não permita categorizá-los como portadores de HAP ou com avaliação completa que não indique este diagnóstico. Também serão excluídos do protocolo pacientes que de acordo com a impressão da equipe clínica que os avalia, demonstrem incapacidade de aderência adequada ao tratamento proposto ou às etapas de reavaliação (acompanhamento) consideradas necessárias para seu seguimento.

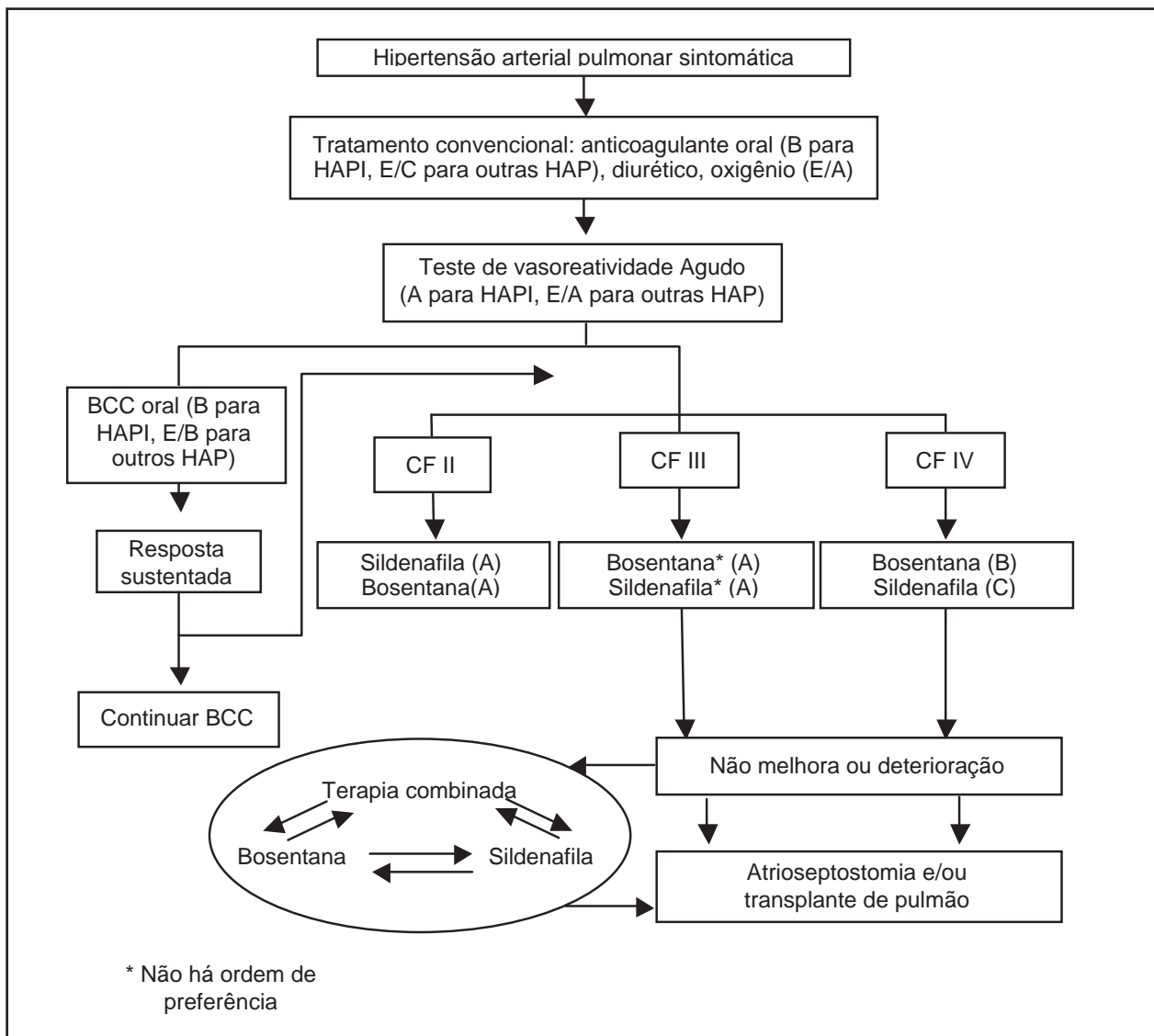
**Tratamento Farmacológico Específico**

O tratamento farmacológico específico inclui um elenco de drogas que tem sido desenvolvidas e testadas através de estudos clínicos. Essas drogas incluem quatro categorias: bloqueadores de canais de cálcio (BBC), antagonistas dos receptores da endotelina, ini-

bidores das fosfodiesterases e análogos da prostaciclina. A escolha depende primeiramente da resposta ao teste de vasodilatador apurado na avaliação hemodinâmica, assim como das características de gravidade de cada paciente (Quadro3). O Quadro 4, abaixo traz o Algoritmo de orientação terapêutica de 2003.

Durante o Simpósio de DANA POINT 2008 ocorreu uma atualização do algoritmo do tratamento baseado em evidências clínicas (Quadro 5). O novo algoritmo inclui drogas aprovadas por agências regulatórias mundiais para o tratamento de HAP e/ou drogas disponíveis para outras indicações. Os diferentes tratamentos foram avaliados principalmente na HAP idiopática, HAP hereditária, e HAP associada à esclerodermia ou ao uso de anorexígenos. A extrapolação dessas recomendações para outros subgrupos de HAP deve ser feita com cautela,

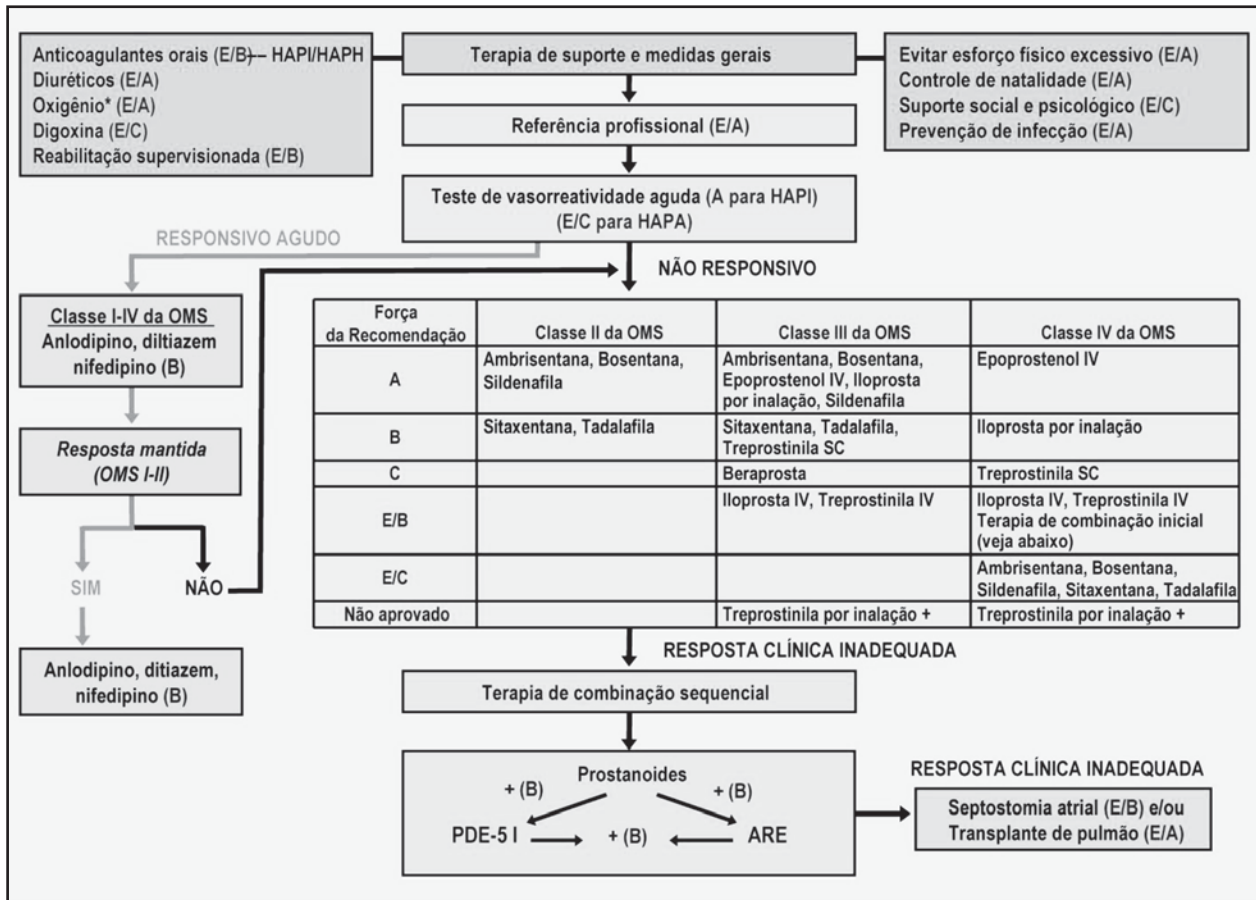
Quadro 4 – Algoritmo de orientação terapêutica em HAP



As letras que seguem as recomendações são baseadas em uma combinação de nível de evidência e benefício. A= recomendação forte; B= recomendação moderada; C= recomendação fraca, Recomendação com um "E" são baseadas em opinião de especialistas em vez de evidência baseada em estudos clínicos BCC= bloqueador de canal de cálcio. HAPI= hipertensão arterial pulmonar idiopática



QUADRO 5: Algoritmo de Tratamento de HAP baseado em evidências - 4º Simpósio de HAP – 2008



Os medicamentos dentro do mesmo grau de evidência estão listados em ordem alfabética e não por ordem de preferência. Nem todos os agentes listados estão aprovados ou disponíveis para uso em todos os países. HAPA = hipertensão arterial pulmonar associada; ARE = antagonista do receptor da endotelina; HAPH = hipertensão arterial pulmonar hereditária; HAPI = hipertensão arterial pulmonar idiopática; IV = intravenosa; HAP = hipertensão arterial pulmonar; PDE 5 = fosfodiesterase tipo 5; SC = subcutânea; OMS = Organização Mundial da Saúde

**Ordem de escolha dos medicamentos**

Três categorias estão disponíveis comercialmente no Brasil, a saber: os bloqueadores de canais de cálcio, o antagonista de endotelina- bosentana, e o inibidor de fosfodiesterase-5- sildenafil. Os dois últimos estão registrados na Anvisa com indicação para tratamento de HAP.

Os bloqueadores de canais de cálcio, administrados por via oral, constituem o grupo de drogas de escolha para tratamento em pacientes com resposta positiva ao teste de vasoreatividade pulmonar, sendo portadores de HAP idiopática, ou HAP associada à doenças do tecido conectivo ou ao uso crônico de anorexígenos.

Para todas as outras condições da HAP será considerado o tratamento por via oral iniciado com uso de bosentana ou sildenafil para pacientes em classe funcional III (Quadro 3). No momento existem evidências seguras que recomendam a bosentana em pacientes em classe funcional II como uma das opções terapêuticas, objetivando impedir a progressão da doença. Existe também nível de evidência para a utilização da bosentana em pacientes mais graves, isto é, classe fun-

cional IV. Assim, a terapia com esta droga está indicada naqueles pacientes pertencentes as classes funcionais II a IV, sendo que a escolha será baseada em avaliações individuais, tomando-se como referência principalmente a sub-classe da HAP.

**Fluxo de dispensação para Bosentana e Sildenafil (Sugestão de acordo com protocolos de outros Estados da União)**

a. Sugere-se que os pacientes sejam encaminhados e acompanhados nos ambulatórios específicos de HAP das instituições abaixo descritas, devendo ainda ser direcionados para os mesmos através laudo de seu médico assistente com descrição detalhada do quadro clínico e exames complementares já realizados. Até o momento no Estado do Rio de Janeiro, dois hospitais da rede publica estão capacitados para realizar uma investigação diagnóstica e acompanhamento do tratamento para pacientes portadores de HAP. Tais hospitais são:  
 - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HU-CFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)  
 - Hospital Federal dos Servidores do Estado - HFSE/RJ

b. Sugere-se que os médicos desses serviços façam a solicitação dos medicamentos em formulário específico. Tal solicitação poderá ser avaliada por Comitê de Especialistas em HAP, formado pelos responsáveis dos serviços acima mencionados, de modo que a indicação seja referendada por pelo menos dois especialistas. Sugere-se que tais solicitações sejam refeitas por médico destes serviços especializados, a cada 3 meses.

Sugere-se a seguinte orientação para a dispensação da medicação:

1- cumprimento das etapas diagnósticas caracterizando a HAP

2- avaliação por médicos experimentados em caso de dúvidas.

c. Uma vez aprovada, a solicitação será encaminhada para a Farmácia de Dispensação de Medicamentos de Alto Custo (estadual ou municipal) correspondente ao local de moradia do paciente que providenciará o fornecimento da medicação ao mesmo.

d. É sugerido confecção de formulários específicos de acordo com a fase: inicial e/ou de seguimento,

para maior e melhor coordenação do fluxo de dispensação da medicação;

e. Os pacientes que apresentarem solicitação de medicamentos para tratamento específico de HAP mas não realizaram todas as etapas de investigação diagnósticas, não deverão recebê-los. Se não estiverem em acompanhamento nos serviços acima citados, deverão ser encaminhados para tais serviços pela Farmácia de Dispensação de Medicamento Excepcional para avaliação e orientação. Não deverão ser aceitos outros formulários que não os oriundos dos serviços especializados em acompanhamento de pacientes com HAP mencionados no item "a".

#### **Agradecimentos:**

1- Aos queridos amigos que muito incentivaram a elaboração desse trabalho

2- Aos pacientes que são o objetivo desse protocolo

3- Ao Dr Eduardo de Oliveira Santos pela imensa colaboração, incentivo e compartilhamento das agruras da Hipertensão Pulmonar

#### **LEITURA RECOMENDADA**

- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of Pulmonary Hypertension N.Engl. J Med. 2004 ;351:1425-1436
- Diretrizes Brasileiras para Manejo da Hipertensão Pulmonar, J. Bras. Pneumol. 2005;31supl 2,S1-S31,
- Machado R.F.P. Hipertensão Pulmonar em pneumopatias crônicas :temos que aprender mais J.Bras.Pneumol. 2008; 34(2):65-66
- Chin K., Rubin L. Pulmonary Arterial Hypertension JACC. 2008 51(16):1527-1538,
- McLaughlin V, McGoon Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine Pulmonary Arterial Hypertension Circulation.2006; 114(12):1417-1431
- Badesh D, Simonneau G, Rubin L., McLaughlin V. Medical Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension Chest.2007 131(6): 1917-1928
- Galié N,Rubin LJ, Hoeper MM, Simonneau G., Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double –blind, randomized controlled trial Lancet .2008;371: 2093-2100
- Hoeper MM, Faulenbach C. Combination therapy with Bosentan and Sildenafil in idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension Eur. Resp. J.2004; 24:1-4
- Pepke-Zaba J, Gilbert C. Sildenafil improves health related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension Chest.2008; 133:183-189
- Galié N, Ghofrari HA, Rubin L J. Sildenafil citrate therapy for Pulmonary Arterial Hypertension N.Engl.J.Med.2005; 353:2148-57
- 4º Simpósio Mundial –Updated Evidence-Based Treatment Algorithm in Pulmonary Arterial Hypertension, J Am Coll of Cardiol .2009;45:S1-S117
- Guidelines for the diagnosis and treatment of Pulmonary Hypertension ESC/ERS Guidelines European Heart Journal August 27, 2009
- ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension, J Am Coll of Cardiol .2009;53(17): 1573-1619
- Lapa M, Dias B, Jardim C. Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. Circulation. 2009; 119: 1518-23
- Haque AK, Gokhale S, Rampy BA. Pulmonary hypertension insicke cell hemoglobinopathy:a clinicopathologic study of 20 cases. Hum Pathol. 2002, 33:1037-43
- Humbert M, Stibon O, Simonneau G. Pulmonary arterial Hypertension in France, Results from a National Registry Am. J. Respir. Crit Care Med.2006 173:1023-1030