

Artigo

Hipertensão arterial pulmonar idiopática Idiopathic pulmonary arterial hypertension

Ricardo de Amorim Corrêa¹, Eliane Viana Mancuzo²

Resumo

A hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) constitui o protótipo da hipertensão arterial pulmonar, fazendo parte da classificação clínica internacional de hipertensão pulmonar. O termo idiopático é reservado para a classificação da forma esporádica de hipertensão arterial pulmonar (HAP), desde que nenhuma causa aparente ou identificável esteja presente. A confirmação de caso de HAPI deve ser feita após extensa investigação diagnóstica. As outras condições que compõem o Grupo 1 compartilham com ela características histopatológicas e hemodinâmicas e constituem, como classe, o grupo mais avaliado quanto à eficácia e segurança dos medicamentos atualmente disponíveis para o seu tratamento.

Palavras-chave: Diagnóstico; hipertensão arterial pulmonar idiopática; tratamento.

Abstract

Idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) is the prototype of pulmonary arterial hypertension syndrome, part of the international clinical classification of pulmonary hypertension. The term idiopathic is reserved for classification of the sporadic form of pulmonary arterial hypertension (PAH), provided that no apparent or identifiable cause is present. Confirmation of case HAPI should be done after extensive diagnostic investigation. The other conditions that make up the Group 1 share it with histopathologic and hemodynamic characteristics and are, as a class, the most evaluated group regarding the efficacy and safety of drugs currently available for its treatment.

Keywords: Diagnosis, idiopathic pulmonary arterial hypertension; therapy.

1. Professor Associado, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte
Coordenador do Ambulatório de Doenças da Circulação Pulmonar, Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

2. Professora Adjunta, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
Membro do Ambulatório de Doenças da Circulação Pulmonar e do Laboratório de Função Pulmonar, Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço para correspondência: Rua Abadessa Gertrudes Prado, 77/802 – CEP.: 30.380-790 Belo Horizonte, MG, Brasil. Tel. 55 31 3293-3910

Email: racorrea9@gmail.com

Definição

A hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) pertence ao Grupo I da classificação clínica de hipertensão pulmonar (HP), revista em Nice em 2013¹. O termo, "idiopática" é reservado para a classificação da forma esporádica de hipertensão arterial pulmonar (HAP), sem causa aparente ou identificável. Por se tratar de uma condição de exclusão, não há como classificar um paciente como portador de HAPI sem que antes seja conduzida uma extensa investigação diagnóstica^{2,3}. As doenças que compõem o Grupo 1 da classificação atual de HP compartilham algumas características em comum como achados histológicos de remodelamento da camada endotelial e média de artérias e arteríolas pulmonares, lesões plexiformes, trombose *in situ* e vasoconstrição, os quais promovem comprometimento hemodinâmico grave, com resistência vascular pulmonar (PVR) superior a 3 unidades Woods (240 dyn.s.cm⁻⁵), além de apresentarem uma resposta clínica às terapias específicas disponíveis para HAP.⁽⁴⁾ A HAPI, como parte do Grupo I, é definida pela presença de pressão média da artéria pulmonar (PAPM) igual ou superior a 25 mmHg em repouso, pressão de oclusão de artéria pulmonar (POAP) igual ou inferior a 15 mmHg (o que exclui o componente venoso, ou pós-capilar), e resistência vascular pulmonar aumentada, superior a 3 UW, aferido em repouso, por cateterização cardíaca direita (CCD)³.

Epidemiologia

A história natural da HAP deriva de dados do registro americano na década de 80 no período de 1981 a 1985. Nesse registro, a mediana da sobrevida foi de 2,8 anos após o diagnóstico e a taxa de mortalidade observada foi de 68, 48 e 34%, respectivamente em um, três e cinco anos⁵.

O registro francês observou uma incidência de 2,5 casos por milhão e prevalência de 15 casos por milhão da população, com ampla variação regional entre 5 – 25 casos por milhão. A sobrevida média em um ano foi de 88,4%, no grupo total, e 89,3% no grupo incidente de HAPI. A distribuição dos pacientes, segundo os grupos de HAP, demonstrou predominância da HAPI (39,2%) sobre os casos de doença do tecido conjuntivo (DTC) (15,3%), DCC (11,3%), hipertensão portal (10,4%), toxicidade por anorexígenos (9,5%), infecção pelo HIV (6,2%) e casos familiares (3,9%).

Na análise univariada deste registro os critérios associados com melhor prognóstico foram sexo feminino, classes funcionais I e II, maior distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6M), menor pressão de átrio direito e maior débito cardíaco. Segundo análise multivariada apenas três destes critérios associaram-se

de forma independente com a sobrevida: sexo, DTC6M e índice cardíaco^{2,6}.

O registro americano de hipertensão arterial pulmonar, denominado *Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management - REVEAL* – demonstrou incidência de HAP de 2 casos por milhão e prevalência de 10,6 casos por milhão de habitantes adultos. A sobrevida de 1 e 3 anos após o diagnóstico foi de 87% e 72,1%, respectivamente. A partir dessa coorte foi proposta uma nova equação preditiva do prognóstico para casos novos de HAP e desenvolvida uma calculadora simplificada para avaliar este risco^{7,8}.

Embora a idade média dos pacientes com HAPI no primeiro registro criado em 1981 fosse de 36 ± 15 anos, a HAPI é atualmente diagnosticada, mais frequentemente, em pacientes com uma média de idade, no momento do diagnóstico, de 50 ± 14 anos^(6,8,9) e é mais prevalente no sexo feminino, na maioria dos registros.⁽²⁾ Apesar do avanço no conhecimento da HAP e do seu tratamento nos últimos 15 anos, os pacientes ainda são diagnosticados tardiamente, sendo mais de 50% em classe funcional III/IV da *New York Heart Association* (NYHA).^(2,6) e a HAPI continua sendo progressiva e fatal.

Patobiologia

Os processos exatos que iniciam as alterações patobiológicas observadas na HAP têm sido intensamente investigados. Sabe-se que a HAP possui uma patobiologia multifactorial que envolve várias vias bioquímicas e tipos celulares. Há possibilidade de que uma interação epigenética a eventos patobiológicos (BMPR2, vírus, hipoxemia, drogas, inflamação e toxinas) possa amplificar a gravidade da doença, culminando numa maior remodelação vascular e pior evolução clínica (Figura 1)¹⁰.

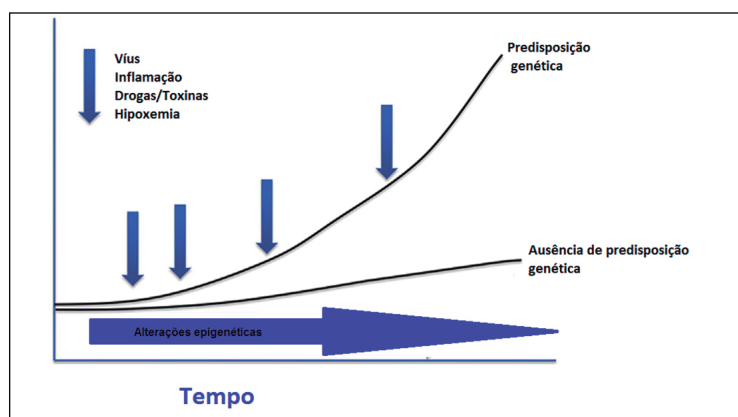


Figura 1. Progressão da hipertensão pulmonar. Adaptado da Referência 10

A HAP pode ser considerada uma panvasculopatia. HAP normalmente poupa as vias aéreas, veias, circulação brônquica, capilares e vasculatura sistêmica. As anormalidades podem ser observadas em cada nível das arteríolas, iniciando no sangue e se difundindo até o exterior da

adventícia. Os achados histológicos em HAP incluem hiperplasia da íntima, hipertrofia da média, proliferação adventícia / fibrose, oclusão de pequenas artérias, trombose *in situ* e infiltração de células inflamatórias e progenitoras. Lesões plexiformes angioproliferativas são encontradas apenas na HAP. Estas lesões são encontradas ao longo de artérias ocluídas e expressam a transcrição de fatores de crescimento encontrados na angiogênese, incluindo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator indutor de hipoxemia (HIF-1- α)¹¹. A síndrome da HAP é resultante de perda do equilíbrio funcional das células endoteliais, da musculatura lisa e fibroblastos que pode ser verificado através de diversas vias: disfunção endotelial, inflamação, mutação gênica, disfunção nos canais de cálcio e potássio e proliferação celular (Figura 2)^{10,12}.

A mutação no gene BMRP2 (*bone morphogenetic protein receptor-2*) que compõe a família dos receptores TGF-beta (*transforming growth factor beta*) tem sido relacionada com o desenvolvimento da HAP que, em sua via final, provoca uma proliferação desordenada das células e aumento da resistência à apoptose^{10,12}.

No sangue, os níveis de serotonina (5-HT) e peptídeo natriurético cerebral (BNP) estão elevados. A serotonina, potente vasoconstritor tem uma ação mitogênica nas células musculares lisas, que contribui para o remodelamento das artérias pulmonares¹⁰.

Nas células endoteliais, sua disfunção leva à redução crônica da produção de agentes vasodilatadores e antiproliferativos como o óxido nítrico, a prostaciclina e o peptídeo intestinal vasoativo, juntamente com a sobre-expressão de substâncias vasoconstritoras e anti-proliferativas como o tromboxano A2 e a endotelina-1. Uma lesão do endotélio ou processo inflamatório sistêmico estimula a produção de interleucinas (IL-1 e ITL-6) que promovem a recrutamento de leucócitos, monócitos e células dendríticas para o local da injúria celular, contribuindo para a formação das lesões plexiformes e ativação plaquetária¹².

Nas células musculares lisas (CML) a concentração de cálcio no citosol é um determinante da concentração, migração e proliferação celular. A proliferação das CML pode estar associada ao aumento da expressão de genes que controlam receptores ligados à ativação do canal de cálcio nessas células. Por outro lado, o potencial de membrana é controlado pela permeabilidade do potássio. Com a não ativação ou bloqueio dos canais de potássio, ocorre

a despolarização da membrana e, conseqüentemente, há um influxo de cálcio para dentro da CML, favorecendo sua contração. Há três tipos de canais de potássio: os canais dependentes de potássio (Kv), os canais ativados por cálcio e os canais sensíveis a ATP. Nos pacientes com HAPI, a expressão dos genes dos canais Kv está reduzida nas CLM. Na adventícia há produção aumentada de matriz extracelular incluindo colágeno, elastina, fibronectina e tenascina. Os fibroblastos também apresentam hiperproliferação e há um aumento da sensibilidade à serotonina. Auto-anticorpos circulantes e células inflamatórias também podem ser encontradas neste contexto¹⁰.

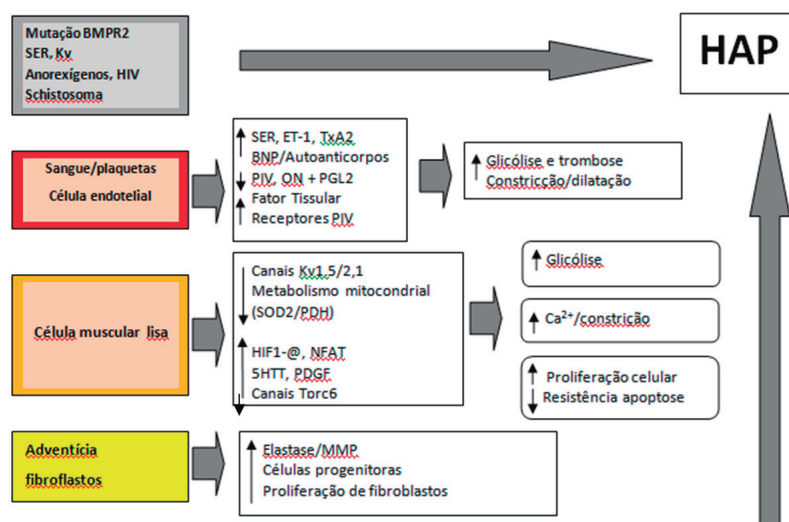


Figura 2. Alterações no sangue e arteríolas na Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)
 Kv: canais de potássio dependentes de voltagem; ET-1: Endotelina 1; TxA2: Tromboxane A2; MMP: Matrix metaloproteínase; BNP: brain natriuretic peptide /peptídeo natriurético cerebral; SOD2: superóxido desmutase 2; SERT: sertralina; PIV: peptídeo intestinal vasoativo; PDGF: fator crescimento de plaquetas; ON: óxido nítrico; PGL2: prostaciclina 2; 5-HTT: 5 hidroxitriptamina; HIF-1- α : hypoxia-inducible factor ; NFAT : nuclear factor of activated T lymphocytes; BMRP2 : bone morphogenetic protein receptor-2
 Adaptado da Referência 12 : Archer SL, Weir EK, Wilkins MR. Basic Science of Pulmonary Arterial Hypertension for Clinicians. Circulation. 2010;121:2045-2066

Manifestações clínicas e diagnóstico

Como a HAPI, por definição, não apresenta uma causa identificável o diagnóstico é realizado após exclusão das outras doenças. Os sinais e sintomas iniciais dos pacientes são decorrentes da redução acentuada da rede vascular pulmonar, com conseqüente sobrecarga ventricular direita e baixo débito cardíaco. Dispneia relacionada ao esforço é o sintoma mais precoce e frequente, tem caráter progressivo e reflete a incapacidade do sistema cardiovascular em aumentar o débito cardíaco no esforço. A sua intensidade deve ser classificada em todo paciente através da classe funcional (Quadro 1). O tempo entre o início da dispneia até a confirmação diagnóstica é, em média, de 20 meses. Portanto, os principais sintomas surgem quando já houve progressão da doença. Outros sintomas que podem estar presentes são: fadiga, pré-síncope, síncope, dor torácica opressiva e palpitações. A síncope é considerada um marcador de gravidade e, quando presente, os pacientes são classificados em classe

funcional III ou IV. Hemoptise e rouquidão (por compressão do nervo laríngeo recorrente por ramos dilatados da artéria pulmonar são sintomas incomuns¹³⁻¹⁵). Dor torácica retroesternal, intensa e persistente em paciente com sinais de hipertensão pulmonar, com ou sem diagnóstico prévio de HP, deve chamar a atenção para o diagnóstico de dissecação da artéria pulmonar¹⁶.

Quadro 1. Classificação funcional de pacientes portadores de HP

Classe I: Pacientes com HP sem limitações para a atividade física.

Atividades físicas habituais não causam dispneia ou fadiga, dor torácica ou pré-síncope.

Classe II: Pacientes com HP que causa discreta limitação para a atividade

física. Os pacientes não apresentam sintomas em repouso, mas atividades físicas habituais causam dispneia ou fadiga, dor torácica ou pré-síncope.

Classe III: Pacientes com HP que causa acentuada limitação para a

atividade física. Os pacientes não apresentam sintomas em repouso, mas atividades físicas mínimas causam dispneia ou fadiga, dor torácica ou pré-síncope.

Classe IV: Pacientes com HP que resulta em incapacidade de realizar

qualquer atividade física sem sintomas. Há sinais de insuficiência cardíaca direita.

Dispneia e/ou fadiga podem ocorrer em repouso.

Nota: Segundo a New York Heart Association/Organização Mundial de Saúde

Os sinais físicos da HAP incluem a presença de impulso paraesternal esquerdo, acentuação do componente pulmonar da segunda bulha cardíaca, sopro holossistólico de regurgitação tricúspide, sopro diastólico de insuficiência pulmonar e galope protodiastólico (S3) do ventrículo direito. Ingurgitamento jugular, hepatomegalia, edema periférico, ascite e extremidades frias caracterizam disfunção cardíaca direita – cor *pulmonale* - estágio mais avançado da doença. A ausculta pulmonar é habitualmente normal. O exame objetivo pode também fornecer pistas quanto à causa da HP. A presença de telangiectasias, úlceras digitais e esclerodactilia apontam para esclerodermia, enquanto crepitações inspiratórias apontam para doença pulmonar intersticial. Os estigmas de doença hepática tais como aranhas vasculares, atrofia testicular e eritema palmar devem ser considerados. Se detectado hipocratismo digital, diagnóstico de doença cardíaca congênita e doenças do Grupo 3 deve ser excluído¹⁷.

Desta forma, a estratégia de diagnóstico a ser empregada varia em cada caso de acordo com o seu contexto. De maneira geral, busca-se a detecção de dados que apontem para a probabilidade da presença de doença vascular pulmonar. Confirmando-se esta possibilidade, classifica-se o tipo ou condição associada, de acordo com a classificação atual de HP. Em seguida, está indicada a confirmação da presença da doença, através do catete-

rismo cardíaco direito, particularmente nos pacientes em que está indicado o tratamento específico. As linhas gerais dos procedimentos diagnósticos estão delineadas no capítulo “**Visão geral do diagnóstico e identificação de pacientes de risco**” desta revisão³.

A ausência de sinais que apontem para condições associadas ou de fatores de risco para HP, casos familiares da doença, ou de doença cardíaca, pulmonar, hepáticas primárias, além das doenças com HP por mecanismos incertos, levanta a suspeita da presença de caso esporádico de HAP, a hipertensão arterial pulmonar idiopática. A crescente identificação de mutações genéticas relacionadas ao desenvolvimento da doença levará ao melhor entendimento do seu mecanismo abrindo o campo para o desenvolvimento de novas tecnologias no campo da terapêutica¹⁸.

Tratamento

Uma vez confirmado o diagnóstico, determina-se o tratamento adequado de acordo com as recomendações atualizadas das diretrizes nacionais e internacionais.

Os diversos compostos atualmente disponíveis foram testados em ensaios clínicos randomizados em grupos específicos de HP, ou seja, HAPI, hereditária, HAP devido ao uso de anorexígenos e outras drogas, HAP associada a doenças do tecido conjuntivo ou com cardiopatia congênita de alto fluxo corrigida cirurgicamente ou não⁴.

A abordagem terapêutica inicial é a adoção das medidas gerais e de terapia de suporte para a disfunção cardíaca e, quando ainda não o está, o caso deve ser encaminhado para um centro especializado em HP. O algoritmo de tratamento está explicitado no capítulo “**Estratégias de tratamento da HAP**” deste suplemento. Entretanto, alguns princípios gerais devem ser lembrados:

- Teste de vasorreatividade pulmonar aguda ao óxido nítrico deve ser realizado nos pacientes com HAP idiopática, hereditária e HAP associada com uso de anorexígenos que são os mais propensos a apresentar resposta positiva, indicando um possível benefício terapêutico com doses altas de bloqueadores de canal de cálcio.

- Quando esse tratamento for iniciado, a resposta clínica deve ser confirmada após 3-4 meses de tratamento. Caso esta não ocorra, ou seja, insatisfatória, o tratamento com drogas específicas aprovadas para HAP deve ser iniciado.

- O epoprostenol contínuo endovenoso é o tratamento recomendado para pacientes em classe funcional IV. Na indisponibilidade do mesmo, como é o caso do Brasil, os outros fármacos aprovados podem ser utilizados⁴.

Referências

1. Simonneau G, Gatzoulis M a., Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(62):D34–41.
2. Mcgoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al. Screening , Early Detection , and Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension *. *Chest*. 2004;126(1):14s – 34s.
3. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 SUPPL.):D42–50.
4. Galiè N, Corris P a., Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25):D60–72.
5. D'Alonzo G, Barst R, Ayres S, Bergofsky E, Brundage B, Detre K, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343–9.
6. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023–30.
7. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010;137(2):376–87.
8. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, et al. The REVEAL registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012;141(2):354–62.
9. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot C a., Gibbs JSR, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: Results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(8):790–6.
10. Tudor RM, Archer SL, Dorfmueller P, Erzurum SC, Guignabert C, Michelakis E, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25):D4–12.
11. Tudor RM, Chacon M, Alger L, Wang J, Taraseviciene-Stewart L, Kasahara Y, et al. Expression of angiogenesis-related molecules in plexiform lesions in severe pulmonary hypertension: Evidence for a process of disordered angiogenesis. *J Pathol*. 2001;195(3):367–74.
12. Archer SL, Weir EK, Wilkins MR. Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: New concepts and experimental therapies. *Circulation*. 2010;121(18):2045–66.
13. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary Pulmonary Hypertension: A National Prospective Study.[Review]. *Ann Intern Med*. 1987;107(2):216–23.
14. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki a, Vachiery J-L, Barbera J a, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1219–63.
15. Lapa MS, Ferreira EVM, Jardim C, Martins B do C dos S, Arakaki JSO, Souza R. Características clínicas dos p acientes com hipertensão pulmonar em aulo o dois centros de referência em São Paulo. *Rev Assoc Med Bras*. 2006;52(3):139–43.
16. Corrêa RA, dos Santos Silva LC, Rezende CJ, Bernardes RC, Prata TA, Silva HL. Dissecção da artéria pulmonar e hipertensão pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2010;36(4):513–6.
17. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29(18):2276–315.
18. Soubrier F, Chung WK, Machado R, Grünig E, Aldred M, Geraci M, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25):D13–D21.