

Artigo

Hipertensão Arterial Pulmonar associada às cardiopatias congênitas Pulmonary Arterial Hypertension associated to congenic heart disease

Cláudia Henrique da Costa¹, Rogério Rufino¹

Resumo

As cardiopatias congênitas estão alocadas dentro do grupo 1 da classificação da hipertensão pulmonar (HP), junto com a hipertensão arterial pulmonar (HAP) idiopática, mas as doenças que causam hipertensão pulmonar devido à doença do coração esquerdo, incluindo algumas cardiopatias congênitas, estão nomeadas no grupo 2. A síndrome de Eisenmenger caracteriza-se pelo aumento da pressão pulmonar a níveis sistêmicos e shunt da direita para a esquerda ou bidirecional devido a um grande defeito, tendo como marca a intensa cianose. Estes pacientes apresentam progressão lenta dos sintomas e alteração de coagulação podendo evoluir tanto com trombose como com sangramento. Devem ser orientados a se manterem bem hidratados e ativos, de forma a reduzir a hipercoagulabilidade sanguínea. Os pacientes devem ser tratados com reposição de ferro quando necessário e flebotomias para redução do hematócrito devem ser evitadas. Vasodilatadores pulmonares como a bosentana, a sildenafil e o iloprost demonstraram ser capazes de reduzir a resistência vascular pulmonar e melhorar a classe funcional em pequenos grupos de pacientes com cardiopatias congênitas, podendo ser usados com segurança em pacientes com síndrome de Eisenmenger. Por outro lado, não há estudos controlados quanto ao uso de vasodilatadores pulmonares em pacientes com shunt esquerdo-direito.

Descritores: Hipertensão arterial pulmonar; cardiopatias congênitas; doença vascular pulmonar, tratamento.

Abstract

Congenital heart defects are allocated within the Group 1 of pulmonary hypertension (PH) classification along with pulmonary arterial hypertension (PAH) Idiopathic, but the diseases that cause pulmonary hypertension due to left heart disease, including some congenital heart diseases, are named in group 2. The Eisenmenger syndrome is characterized by increased pulmonary and systemic pressure levels with right to left or bidirectional shunt due to a large defect, producing intense cyanosis. These patients have slow progression of symptoms and changes of coagulation may progress with both thrombosis and bleeding. Patients should be advised to stay well hydrated and active in order to reduce blood hypercoagulability. Patients should be treated with iron replacement when necessary. Phlebotomy to reduce the hematocrit should be avoided. Pulmonary vasodilators such as bosentan, sildenafil and iloprost proved capable of reducing pulmonary vascular resistance and improved functional class in small groups of patients with congenital heart disease and can be used safely in patients with Eisenmenger syndrome. On the other hand, there is no controlled studies to suport the use of pulmonary vasodilator in patients with left-right shunt.

Keywords: Pulmonary arterial hypertension; congenital heart defects; pulmonar vascular disease, treatment.

1 - Professores Adjuntos da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia - Faculdade de Ciências Médicas - Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Endereço para correspondência: Disciplina de Pneumologia e Tisiologia - Hospital Universitário Pedro Ernesto - Av. Vinte e Oito de Setembro, 77 – Vila Isabel - CEP: 20551-030 – Rio de Janeiro
Email: ccosta.uerj@gmail.com

Introdução

Desde o segundo simpósio mundial, que ocorreu em Evian, em 1998, que a classificação da hipertensão pulmonar tem sido dividida em cinco grandes grupos¹. No entanto, esta classificação já sofreu várias mudanças, sendo a mais recente, em 2013¹. Atualmente, as cardiopatias congênitas estão alocadas dentro do grupo 1, junto com a hipertensão arterial pulmonar (HAP) idiopática, mas as doenças que causam hipertensão pulmonar devido à doença do coração esquerdo, incluindo algumas cardiopatias congênitas, estão nomeadas no grupo 2¹.

Todas as alterações cardíacas congênitas que apresentem ampla comunicação intra ou extra cardíaca cursam com aumento de pressão na circulação pulmonar e, conseqüentemente, podem causar HAP caso o defeito não seja cirurgicamente corrigido na infância^{1,2}. Vários são os motivos para observarmos um aumento do número de pacientes com esta associação de doenças nos ambulatórios especializados³. Entre eles, o fato das crianças com cardiopatias congênitas estarem recebendo tratamento mais adequado, facilitando a chegada desses pacientes na vida adulta. Além disso, o uso de ecocardiograma de forma mais disseminada para rastreamento de HAP aumentou o diagnóstico desta condição clínica⁴. Por último, a possibilidade de poder oferecer um tratamento para estes pacientes estimula os médicos a persistirem no diagnóstico diferencial da dispneia. No entanto, a partir do momento em que se faz o diagnóstico da associação de HAP com cardiopatia congênita, observa-se importante queda da qualidade de vida, com restrição aos exercícios e aumento da morbidade e mortalidade^{1,5}. Os pacientes com HAP e cardiopatia congênita devem ser acompanhados em instituições terciárias com a participação de uma equipe multidisciplinar e por profissionais capazes de acompanhar tanto a HAP como a doença cardíaca².

Para se conseguir um nível ótimo de diagnóstico precoce das duas patologias algumas medidas devem ser implementadas. Em primeiro lugar, todos os pacientes com diagnóstico de doença cardíaca congênita devem realizar ecocardiogramas regulares para detecção de HAP durante toda a sua vida, já que a doença vascular pode ocorrer tardiamente em alguns pacientes^{6,7}. Caso o ecocardiograma deixe dúvidas, a ressonância magnética consegue visualizar melhor o coração e pode ajudar a sanear dúvidas quando há defeitos cardíacos de difícil diagnóstico⁴. Por outro lado, todos os pacientes com diagnóstico de HAP devem ser avaliados quanto à possibilidade de terem um defeito cardíaco ainda não diagnosticado. Um exame de mensuração da diferença de saturação entre os membros superiores e inferiores, sendo mais baixo nos últimos, levanta uma forte suspeita que deve ser confirmada através do ecocardiograma ou do cateterismo cardíaco².

A síndrome de Eisenmenger, descrita em 1897

por um médico austríaco caracteriza-se pelo aumento da pressão pulmonar a níveis sistêmicos e *shunt* da direita para a esquerda ou bidirecional devido a um grande defeito intra (comunicações interventriculares) ou extra (interposição de grandes vasos) cardíaco congênito^{2,8}.

A HAP apresentada pelos pacientes com Síndrome de Eisenmenger difere daquela vista nos demais doentes com hipertensão pulmonar^{2,9,10} (Quadro 1). Enquanto a dilatação do ventrículo direito é comum nos pacientes com HAP idiopática, os que possuem lesões pós-tricuspidicas costumam apresentar hipertrofia de câmaras direitas com função cardíaca preservada. A hipertrofia é uma forma de adaptação às altas cargas de pressão em um longo espaço de tempo¹¹. Como a lesão é congênita, o paciente tem muito tempo para se adaptar às alterações impostas, diferente do paciente com HAP idiopática. Embora a sobrevivência dos pacientes seja menor do que a população em geral, é superior à de pacientes com HAP idiopática.

A cianose e a eritrocitose secundária são marcantes na síndrome de Eisenmenger e raramente ocorrem nos pacientes com outras causas de HAP. Além disso, como a doença tem progressão lenta e o paciente tem o defeito cardíaco desde a infância, a percepção das limitações impostas pela doença é pobre e a maioria dos pacientes acaba se adaptando ao quadro¹⁰. Estes pacientes frequentemente também apresentam alteração de coagulação e podem evoluir tanto com trombose como com sangramento. Por este motivo, o uso de anti-coagulantes ainda é controverso^{2,10}. Outro fato a se levar em conta é que cerca de 25% dos pacientes com cardiopatia congênita e síndrome de Eisenmenger são diagnosticados com síndrome de Down, o que impõe aos médicos o conhecimento das comorbidades frequentemente associadas nestes pacientes e seus tratamentos¹².

Quadro 1. Comparação entre os pacientes com HAP idiopática e a causada pela síndrome de Eisenmenger

	HAP idiopática	Síndrome de Eisenmenger
Ventrículo direito	Dilatado	Hipertrofiado
Função ventricular	Anormal	Preservada
Cianose	Rara	Frequente
Eritrocitose	Rara	Frequente
Progressão dos sintomas	Rápida	Lenta
Associação com outras malformações	Rara	Mais frequente

Tratamento da HAP em pacientes com cardiopatias associadas

Conforme comentado, os pacientes com cardiopatia congênita que possuem *shunt* esquerdo – direito podem evoluir com HAP. Dessa forma, forma, é lógico propor a correção desses defeitos antes que haja a reversão do fluxo. A operabilidade deve ser avaliada através do cateterismo cardíaco direito¹³. Mesmo assim, é difícil garantir que o paciente irá evoluir sem HAP no pós-operatório imediato e tardio. Atualmente, se considera que os pacientes com resistência vascular pulmonar até 6 unidades Wood/m² são os que apresentam as melhores chan-

ces de evoluírem bem, especialmente quando a resistência for abaixo de 4 unidades Wood/m². Por outro lado, quando essa medida está acima de 8 unidades Wood/m², os pacientes não devem ser operados pois pode piorar a função do ventrículo direito^{2,13}.

Os pacientes com Eisenmenger apresentam cianose e eritrocitose e devem ser orientados a se manterem bem hidratados e ativos, de forma a reduzir a hipercoagulabilidade sanguínea¹⁴. Diuréticos de alça podem ser usados no casos de congestão¹⁵. Os pacientes devem ser tratados com reposição de ferro quando necessário e flebotomias para redução do hematócrito devem ser evitadas¹⁵. Embora a anticoagulação seja controversa, ela visa a redução do risco de tromboembolismo^{2,10,16}. Devemos lembrar que estes pacientes podem apresentar embolia paradoxal e que sintomas neurológicos podem ser a primeira manifestação neste caso¹⁷.

Programas de reabilitação podem ajudar os pacientes a se manterem adequadamente ativos, especialmente aqueles com síndrome de Down associada, o que melhora a qualidade de vida e reduz o risco de obesidade¹⁸.

Obviamente, o tabagismo é extremamente deletério para estes pacientes e deve ser prontamente abordado através de programa específico.

Embora não existam muitos estudos com relação ao uso de medicamentos anti-hipertensivos pulmonares em pacientes com Eisenmenger, tanto a bosentana como a sildenafil demonstraram ser capazes de reduzir a resistência vascular pulmonar e melhorar a classe funcional em pequenos grupos de pacientes com cardiopatias congênitas. No estudo BREATHE-5, 54 pacientes com Eisenmenger e defeitos de septos atrial ou ventricular em classe funcional III, receberam bosentana, um inibidor da endotelina, ou placebo em uma relação de 2:1 durante 16 semanas¹⁹. Foi verificada uma redução da pressão arterial pulmonar de 5,5 mmHg ($p=0,038$) e um aumento da capacidade ao exercício em 53,1 m ($p=0,0079$) entre os pacientes que estavam no grupo ativo¹⁹. A melhora funcional foi mantida por um ano durante o estudo de extensão aberto²⁰. Este foi o primeiro estudo que descreveu os benefícios e segurança quanto ao tratamento da HAP em pacientes com síndrome de Eisenmenger.

Da mesma forma, sildenafil, um inibidor da fosfodiesterase tipo 5 ou placebo foram fornecidos de forma randômica para 84 pacientes com síndrome de Eisenmenger e classe funcional de II a IV²¹. A medicação foi usada na dose de 20 mg 3 vezes ao dia ou placebo, durante 12 meses. Após esse período verificou-se que a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos havia aumentado 56m (de 42 para 69m, $p<0,0001$) e a saturação de oxigênio em ar ambiente apresentava incremento de 2,4% em relação ao período basal (1,8% para 2,9%, $p<0,0001$). Os pacientes também apresentavam melho-

ra da pressão arterial pulmonar e da resistência vascular pulmonar²¹.

Iloprost é um porstanoide inalatório aprovado para o uso em pacientes com HAP idiopática. Um estudo avaliou a eficácia e segurança desta medicação em 12 pacientes com Eisenmenger. Os pacientes apresentaram aumento na capacidade ao exercício, tendo caminhado $255,8 \pm 120,4$ na avaliação basal e $349,4 \pm 134,7$ m após o tratamento ($p = 0.013$). Também foi observada melhora da classe funcional em 10 pacientes. Embora a queixa de cefaleia e dispneia tenham sido frequentes, nenhum paciente abandonou o tratamento devido aos efeitos adversos²².

Apesar de não haver muito estudos sobre o tratamento da HAP que incluam os pacientes com síndrome de Eisenmenger, considera-se que, em teoria, as medicações que funcionam para os pacientes com HAP idiopática devam ser bem sucedidas nos pacientes com *shunt* da direita para a esquerda. No entanto, não dispomos de dados para recomendar o uso desses medicamentos específicos para a HAP em pacientes com outras cardiopatias congênitas.

Pacientes com *shunt* esquerdo-direito em tese poderão se beneficiar do uso de vasodilatadores pulmonares, pois haveria redução da resistência da circulação pulmonar com consequente aumento da resposta ao exercício²³. No entanto, não há dados disponíveis para autorizar esta indicação.

Nos casos de diagnóstico de pequenos defeitos associados à HAP ou quando a hipertensão é mantida após o tratamento cirúrgico deve-se considerar a possibilidade de HAP idiopática associada a defeito cardíaco, já que a alteração vascular pulmonar não poderia ser explicada apenas pela má-formação cardíaca. Nesses casos, pode-se recomendar o uso de medicamentos vasodilatadores pulmonares específicos e anticoagulação². O fechamento de pequenos defeitos pode agravar a HAP e deve ser avaliado com cautela⁴.

Pacientes com coração uni ventricular foram excluídos dos estudos clínicos com os vasodilatadores pulmonares como bosentana e sildenafil devido à dificuldade de se estimar a resistência vascular pulmonar². Caso haja a manifestação de síndrome de Eisenmenger, em teoria, pacientes com esses defeitos poderiam se beneficiar do uso de medicamentos que atuam na resistência vascular pulmonar, no entanto não há dados que balizem esta prática.

Assim, atualmente, a HAP só acaba sendo adequadamente tratada nos pacientes com síndrome de Eisenmenger com vasodilatadores pulmonares não tendo sido avaliado o uso em pacientes com outras cardiopatias.

Concluindo, o tratamento dos pacientes com defeitos cardíacos deve ser feito em unidades terciarizadas que contam com médicos especialistas capazes de tratar

a HAP e as doenças cardíacas. Além disso, o diagnóstico da associação das duas patologias deve ser investigado em todos os pacientes com uma dessas condições.

Referências

1. Simonneau G, Gatzoulis A, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D34-41.
2. Dimopoulos K, JohnWort S, Gatzoulis MA. Pulmonary hypertension related to congenital heart disease: a call for action. *Eur Heart J* 2014;35: 691-700.
3. Engelfriet PM, Duffels MG, Möller T, Boersma E, Tijssen JG, Thaulow E, et al. Pulmonary arterial Hypertension in adults born with a heart septal defect. The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart* 2007; 93:682-7.
4. Kilner PJ. Imaging congenital heart disease in adults. *Brit J Radiol* 2011;84:S258-68.
5. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:78S-92S.
6. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:e143-e263.
7. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;31:2915-2957.
8. Albrecht A. Eisenmenger: Doença e história. *Rev Soc Car Rio Grande Sul* 2004;1:1-2.
9. Longmuir PE, Brothers JA, de Ferranti SD, Hayman LL, Van Hare GF, Matherne GP, et al. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Promotion of physical activity for children and adults with congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127:2147-59.
10. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:e143-e263.
11. Simon MA & Pinsky MR. Right Ventricular Dysfunction and Failure in Chronic Pressure Overload. *Cardiol Res Pract* 2011; 2011:568095.
12. Humenberger M, Rosenhek R, Gabriel H, Rader F, Heger M, Klar U, et al. Benefit of atrial septal defect closure in adults: impact of age. *Eur Heart J* 2011;32:553-560.
13. Myers PO, Tossot C, Beghetti M. Assessment of Operability of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Congenital Heart Disease. Do We Have the Good Tools to Predict Success? *Circ J* 2014; 78:4 – 11
14. Dimopoulos K, Giannakoulas G, Wort SJ, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease: distinct differences from other causes of pulmonary arterial hypertension and management implications. *Curr Opin Cardiol* 2008;23:545-554.
15. Spence MS, Balaratnam MS, Gatzoulis MA. Clinical update: cyanotic adult congenital heart disease. *Lancet* 2007;370:1530-1532.
16. Frescura C, Thiene G, Giulia Gagliardi M, Mazzucco A, Pellegrino PA, Daliento L, et al. Is lung biopsy useful for surgical decision making in congenital heart disease? *Eur J Cardio-Thorac Surg* 1991;5:118-122.
17. Oechslin E, Mebus S, Schulze-Neick I, Niwa K, Trindade PT, Eicken A, et al. The Adult Patient with Eisenmenger Syndrome: A Medical Update after Dana Point. Part III: Specific Management and Surgical Aspects. *Curr Cardiol Rev* 2010; 6:363-72.
18. Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A, Mocerri P, Swan L, Gatzoulis MA, et al. Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. Relation to activities of daily life—single centre experience and review of published data. *Eur Heart J* 2011;33:1386-96.
19. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA; Granton J, Berger RMF, Lauer A, et al for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan Therapy in Patients With Eisenmenger Syndrome. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Circulation* 2006;114:48-54.
20. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galie N, Granton J, Berger RMF, Lauer A, et al. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol* 2008;127:27-32.
21. Zhang ZN, Jiang X, Zhang R, Li XL, Wu BX, Zhao OH, et al. Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study. *Heart* 2011;97:1876-81.
22. Yang SI, Chung WJ, Jung SH, Choi DY. Effects of inhaled iloprost on congenital heart disease with Eisenmenger syndrome. *Pediatr Cardiol* 2012; 33:744-8.
23. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galie N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J*. 2014;35:716-24.