



## **PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO PULMONAR DA SOCIEDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO**

### **Diretoria – 2017 / 2019**

Presidente: **Rogério Rufino**

Vice-Presidente: **Fernanda Mello**

Vice-Presidente da Capital e Baixada Fluminense: **Leandro Vianna**

Vice-Presidente de Niterói e Região dos Lagos: **André Santiago Brum Marques**

Vice-Presidente da Região Serrana: **Helio Sanchez**

Vice-Presidente da Região Norte: **Luiz Guilherme Ferreira da Silva Costa**

Vice-Presidente da Região Sul: **Julio Cezar Dias Ferenzini da Silveira**

Secretário Geral: **Alexandre Ciminelli**

Secretário Adjunto: **João Pedro Steinhauser Motta**

Secretário de Assuntos Científicos: **Thiago Mafort**

Secretária de Divulgação: **Analúcia Abreu Maranhão**

Tesoureiro: **Marcos César Santos de Castro**

Presidente do Conselho Deliberativo: **Gilmar Alves Zonzin**

Conselho Fiscal: **Arnaldo Jose Noronha Filho, Walter Costa, Antonio Chibante**



# **PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO PULMONAR DA SOCIEDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO**

**Coordenador da Comissão de Doenças Vasculares Pulmonares e Responsável pelo Protocolo**  
Silvana Elena Romano

## **Membros da Comissão de Doenças Vasculares Pulmonares**

Daniel Waetge  
Leonardo Palermo Bruno  
Rogério Rufino

## INTRODUÇÃO

Hipertensão Pulmonar (HP) é um estado hemodinâmico definido pelo aumento de pressão média de artéria pulmonar durante cateterismo cardíaco direito. HP pode ser resultado de mecanismos fisiopatológicos pré-capilar (arterial) ou pós-capilar (venoso)<sup>1</sup>.

O valor normal de aferição média da artéria pulmonar é  $14 \pm 3,3$  mmHg<sup>2</sup>, entretanto a HP é definida quando atinge valor  $\geq 25$  mmHg. Atual classificação clínica de HP esforça-se em reunir conceitos patobiológicos e separar condições com predomínio de componente de doença arterial conhecida como Hipertensão Arterial Pulmonar (Grupo 1) de outras categorias compostas de HP associada a doença do coração esquerdo (Grupo 2): HP associada às doenças pulmonares e hipóxia (Grupo 3); a HP devido ao tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo (Grupo 4); e a HP devido a diversos mecanismos não conhecidos (Grupo 5) (Quadro 1). Uma condição patológica progressiva definida de forma hemodinâmica por pressões elevadas na artéria pulmonar: pressão arterial pulmonar média  $\geq 25$  mmHg, pressão capilar de encunhamento (PCAP) ou pressão diastólica final de ventrículo esquerdo (PDFVE)  $\leq 15$  mmHg e a resistência vascular pulmonar  $\geq 3$  unidades Woods, durante cateterismo cardíaco direito<sup>2</sup>.

O principal sintoma da HAP é a dispneia de esforço. A falta de especificidade dessa manifestação leva a um retardo no diagnóstico. O tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico é ainda aproximadamente de 2 anos o que acarreta diagnóstico da doença em estagios mais avançados conduzindo impossibilidade de intervir no leito vascular pulmonar nos primeiros estágios<sup>2,3</sup>.

Outros sintomas e sinais de HAP estão associados com a diminuição do débito cardíaco e progressiva falência de ventrículo direito (VD): síncope, tonteira, hepatomegalia, turgência jugular, edema de membros inferiores. Dor torácica não é um raro sintoma, podendo estar relacionada com isquemia crônica do VD ou em alguns casos com compressão extrínseca de artéria coronária pela dilatação de artéria pulmonar<sup>2</sup>.

CID e Doenças (CID -10)

CID	Doença
I27.0	Hipertensão pulmonar primária
I27.2	Outra hipertensão pulmonar secundária
I27.9	Cardiopatia pulmonar não especificada

## REVISÃO DA LITERATURA

A hipertensão pulmonar (HP) é o termo utilizado quando a pressão média da artéria pulmonar se encontra  $\geq 25$  mmHg, independente da causa subjacente. A classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) organizou a Hipertensão Pulmonar em 5 grupos, de acordo com o mecanismo subjacente.<sup>2</sup> A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) representa o grupo I da classificação da OMS<sup>2</sup>. A HAP inclui um grupo de desordens com mecanismos fisiopatológicos vasculares e características clínicas similares. A HAP pode ser idiopática (HAPI), hereditária (HAPH) ou associada com outras condições, como doença do tecido conectivo, doença cardíaca congênita, hipertensão portal, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), exposição a anorexígenos (HAPA) ou esquistossomose<sup>3,4</sup> (Quadro 1).

Para o diagnóstico de HAP é necessário que dois parâmetros hemodinâmicos estejam presentes: pressão da artéria pulmonar média (PAPM)  $\geq 25$  mmHg e pressão capilar da artéria pulmonar (PCAP)  $\leq 15$  mmHg<sup>2</sup>.

## PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico de HAP é necessário que dois parâmetros hemodinâmicos estejam presentes no cateterismo cardíaco direito: pressão da artéria pulmonar média (PAPM)  $\geq 25$  mmHg e pressão capilar da artéria pulmonar (PCAP)  $\leq 15$  mmHg.

O comprometimento funcional expressivo dos pacientes com HP requereu a utilização de uma graduação para caracterizar o impacto inicial da doença e sua influência nas atividades físicas habituais dos mesmos, 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 (OMS) (Quadro 2)<sup>5</sup>.

O cateterismo cardíaco direito é condição *sine qua non* para a confirmação diagnóstica. O teste de vasorreatividade que poderá ser realizado utilizando óxido nítrico (10-20 ppm), adenosina ou iloprote nos pacientes com o diagnóstico hipertensão pulmonar de etiologia idiopática (HAPI), relacionado a medicamentos (HAPD), relacionado a HP com história hereditária (HAPH). Pacientes com outros diagnósticos como esclerose sistêmica, síndrome de imunodeficiência adquirida, síndrome portocava, dentre outros não deverão realizar o teste de vasorreatividade<sup>2</sup>.

## Quadro 1. Classificação da Hipertensão Pulmonar

### **1. Hipertensão Arterial Pulmonar**

1.1 Idiopática

1.2 Hereditária

1.2.1 Mutação do gene BMPR2

1.2.2 Outras mutações: ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3

1.3 Induzida por drogas ou toxinas

1.4 Associada à

1.4.1 Doenças do tecido conjuntivo

1.4.2 Vírus de Imunodeficiência humana

1.4.3 Hipertensão Portal

1.4.4 Doença cardíaca congênita

1.4.5 Esquistossomose

#### **1` Doença pulmonar venooclusiva (DPVO) e/ou hemangiomatose capilar pulmonar (HCP)**

1`1 Idiopática

1`2 Hereditária

1`2.1 Mutação do EIF2AK4

1`2.2 Outras mutações

1`3 Induzida por drogas ou toxinas

1`4 Associada à

1`4.1 Doenças do tecido conjuntivo

1`4.2 Vírus de Imunodeficiência humana

#### **1'' Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido**

### **2. Hipertensão pulmonar devido à doença cardíaca esquerda**

2.1 Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo

2.2 Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo

2.3 Doença valvular

2.4 Cardiomiopatia congênitas

2.5 Estenose das veias pulmonares adquiridas ou congênitas

### **3. Hipertensão pulmonar devido a doenças pulmonares e/ou hipoxemia**

3.1 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

3.2 Doença pulmonar intersticial

3.3 Outras doenças pulmonares com componente obstrutivo ou restritivo

3.4 Distúrbios respiratórios do sono

3.5 Síndrome de hipoventilação alveolar

3.6 Exposição crônica a grandes altitudes

3.7 Anormalidades do desenvolvimento pulmonar

### **4. Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTC) e outras obstruções da artéria pulmonar**

4.1 HPTC

4.2 Outras obstruções da artéria pulmonar

4.2.1 Angiosarcoma

4.2.2 Outros tumores intravasculares

4.2.3 Arterites

4.2.4 Estenoses arteriais pulmonar congênita

4.2.5 Parasitoses (hidatidose)

### **5. Hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais ou desconhecidos**

5.1 Desordens hematológicas: anemia hemolítica crônica, doença mieloproliferativa, esplenectomia

5.2 Desordens sistêmicas: sarcoidose, histiocitose pulmonar, linfangioleiomiomatose, neurofibromatose

5.3 Desordens metabólicas: doença de depósito de glicogênio, doença de Gaucher, desordens tireoidianas.

5.4 Outras: microangiopatia pulmonar tumoral trombótica, obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica (com ou sem diálise), hipertensão pulmonar segmentar)

Quadro 2. Classificação funcional da OMS

Classe	Achados na anamnese
Classe I	Ausência de sintomas nas atividades físicas habituais, como dispnéia, fadiga, dor torácica e pré-síncope
Classe II	Atividades físicas habituais causam sintomas acarretando discreta limitação. Não apresenta sintomas no repouso
Classe III	Mínima atividade física habitual causa importante limitação. Não apresentam sintomas no repouso
Classe IV	Incapacidade para qualquer tipo de atividade física habitual. Sintomas podem estar presentes mesmo em repouso. Sinais de falência de ventrículo direito

Fonte: Adaptado por Dolgin M, Association NYH, Fox AC, Gorlin R, Levin RI, New York Heart Association. Criteria Committee. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Boston, MA: Lippincott Williams and Wilkins; Março 1, 1994.

Os exames complementares são fundamentais para o diagnóstico de probabilidade: ecocardiografia bidimensional com Doppler (exame de sensibilidade); para o diagnóstico de confirmação: cateterismo cardíaco direito (exame específico); para o diagnóstico de doenças que levam a HP serão necessários: hemograma completo, radiografia de tórax, eletrocardiograma ecocardiograma bidimensional com Doppler, tomografia computadorizada de tórax (ou angiotomografia de tórax), teste de função pulmonar (espirometria e medida da capacidade de difusão ao monóxido de carbono), cintilografia pulmonar perfusional e inalatória, ultrassonografia abdominal, pesquisa de vírus HIV, hepatite B e C, hepatograma, função tireoideana e sorologia reumáticas, exames de fezes e polissonografia (nos pacientes com sintomatologia de apneia e hipopneia obstrutiva do sono); e exames de acompanhamento do tratamento: hemograma completo, VHS, dosagem de ácido úrico, dosagem de BNP ou do proNT-BNP (Figura 1)<sup>1-3</sup>.

## PROTOCOLO DE TRATAMENTO

Os avanços nas pesquisas dos alvos terapêuticos da HAP nas duas últimas décadas proporcionou uma importante revolução na abordagem da doença e dos pacientes, melhorando o prognóstico e a qualidade de vida, conforme diversos estudos clínicos. A garantia de bons resultados para pacientes com HAP requer seleção de regime de tratamento adequado inicial após diagnóstico<sup>2,5</sup>.

Diretrizes internacionais recomendam que as decisões de tratamento devem ser conduzidas e avaliadas de forma ampla e com utilização de vários parâmetros: progressão dos sintomas, classe funcional, avaliação de capacidade física, parâmetros hemodinâmicos, indicadores da função de VD<sup>2,5</sup>.

Os medicamentos para o tratamento para HAP têm sido usados há cerca de 16 anos. Até o momento existem três alvos terapêuticos identificados:

- 1) Via da endotelina- ambrisentana bosentana, macitentan;
- 2) Via do Óxido nítrico- os inibidores da fosfodiesterase, como sildenafil, tadalafil, e o agonista da guanilciclase, riociguat;
- 3) Via das prostaciclina- epoprosteronol selexipag trepostinil.

Os pacientes com classe funcional I não devem utilizar medicamentos específicos. A partir da classe funcional II, deve-se utilizar medicamentos específicos<sup>2,5,6</sup>.

Para os pacientes que tenham indicação de realizar o teste de vasoreatividade HAPI, HAPH, HAPD e classe funcional I ou II deve-se avaliar o resultado do exame. Se positivo, isto é, redução de maior de 10mmHg e PAPM  $\leq$  40mmHg, o uso dos bloqueadores de canal de cálcio está indicado<sup>2,5</sup>.

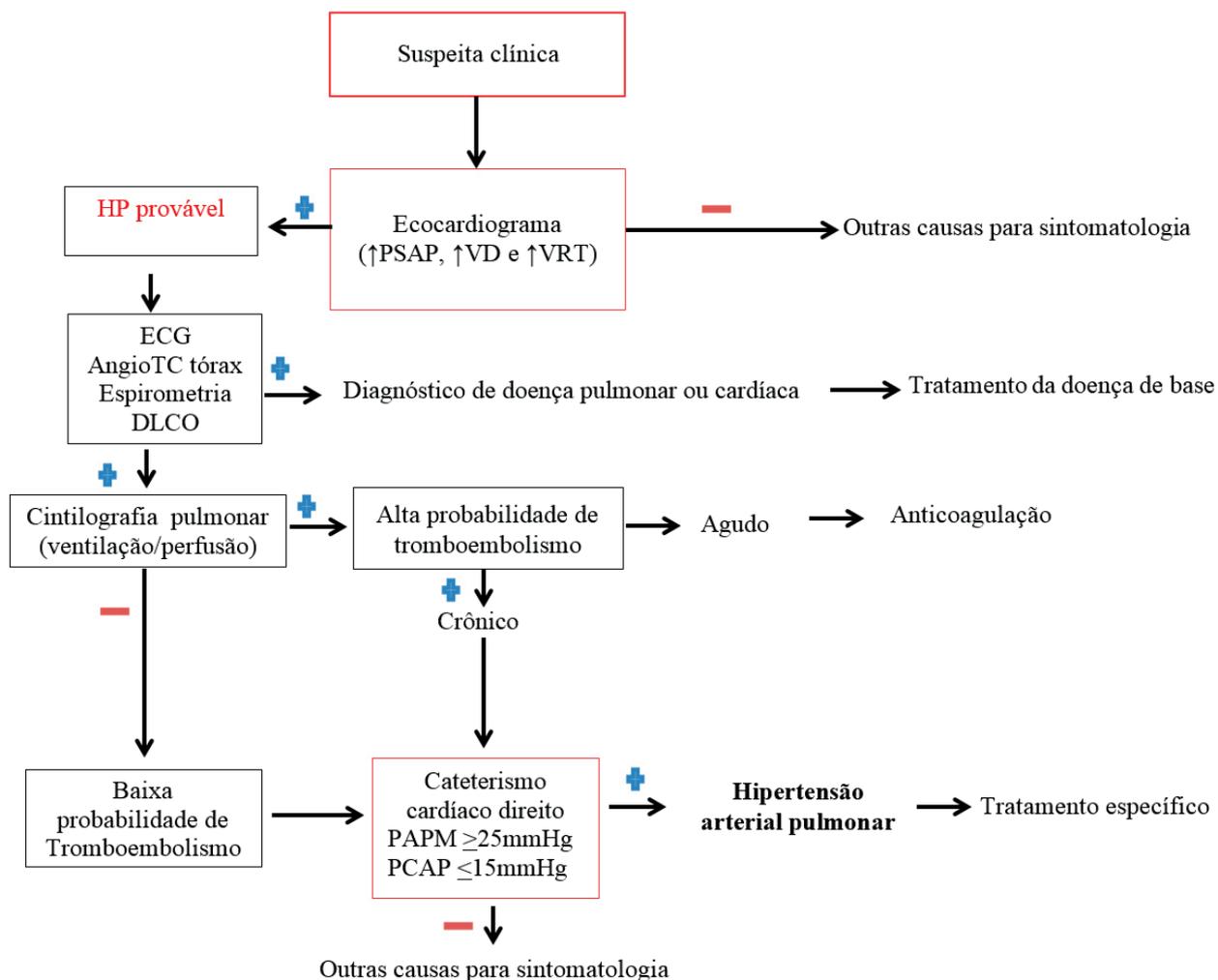
Nos pacientes com classe funcional III e IV deve-se utilizar a associação de medicamentos com alvos terapêuticos distintos. Nos casos do grupo IV, um dos vasodilatadores da via das prostaciclina deve ser utilizados<sup>2,5-7</sup>.

Os pacientes com o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo devem ser avaliados na indicação cirúrgica (tromboendarterectomia pulmonar)<sup>2,5-8</sup>.

Os pacientes com classe funcional II, porém com indicadores de risco que se localizam no risco intermediário ou elevado, deve-se utilizar tratamento combinado<sup>2,5</sup>.

O transplante de pulmão deverá ser avaliado nos pacientes com risco elevado (pior prognóstico) ou com deterioração clínica (instabilidade)<sup>2</sup>. (Quadro 3 e Figura 2)

Figura 1. Fluxograma de diagnóstico da Hipertensão Pulmonar



Fonte: Baseado da Diretriz Internacional descrita na referência 2 [Eur Heart J. 2016;37(1):67-119]

Legenda: AngioTCtórax: angiotomografia computadorizada de tórax; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; VD: ventrículo direito; VRT: velocidade de regurgitação tricúspide; TEPCH: Tromboembolismo Pulmonar Crônico Hipertensivo; ECG: Eletrocardiograma; DLCO: medida da capacidade de difusão ao monóxido de carbono

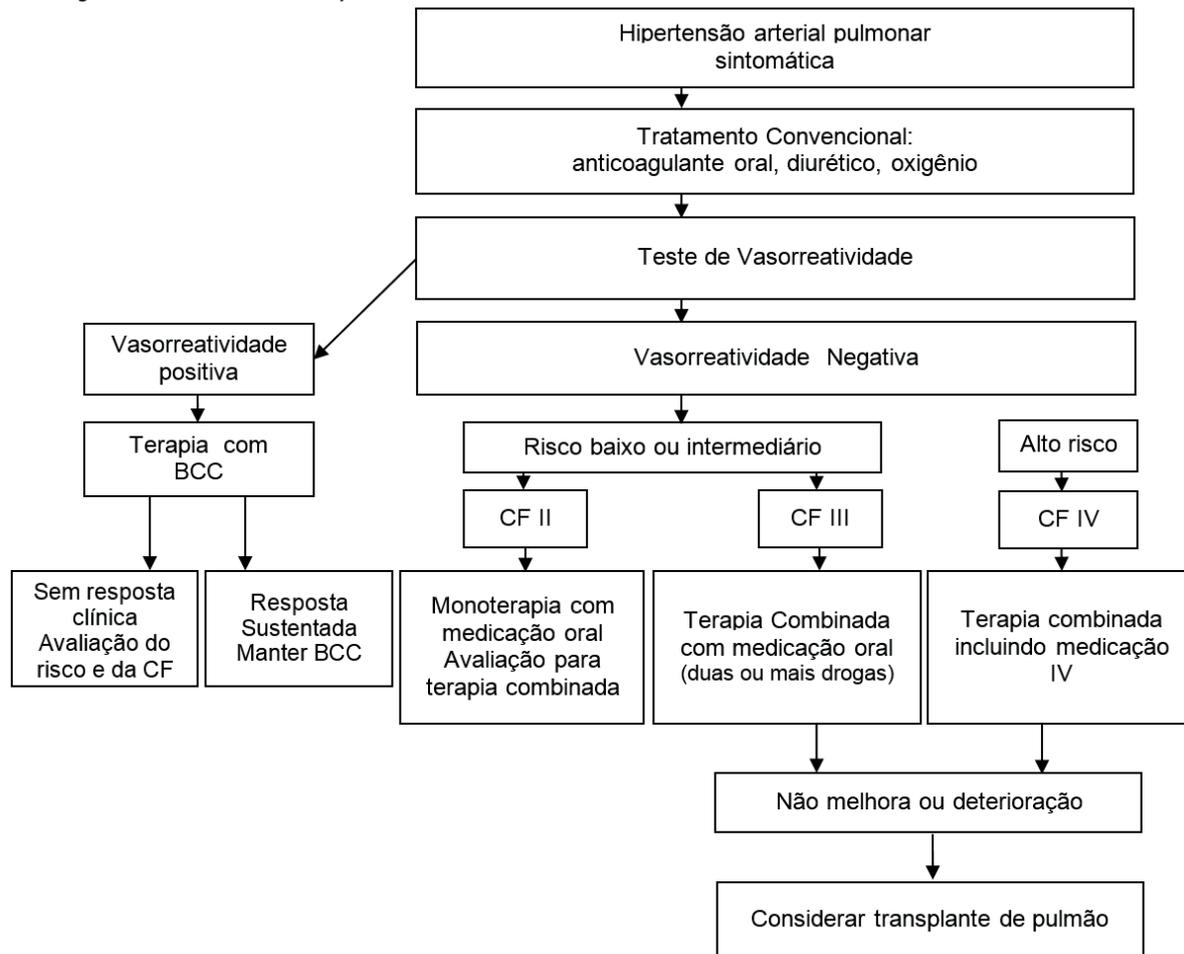
Quadro 3. Avaliação prognóstica na Hipertensão Arterial Pulmonar

Critérios de prognóstico	Melhor Prognóstico (Estável)	Risco Intermediário	Pior prognóstico (Instável)
	Risco < 5% de mortalidade/ano	Risco 5-10% de mortalidade /ano	Risco > 10% de mortalidade / ano
Evidências clínicas de insuficiência ventricular direita	Não	Não	Sim
Taxa de progressão da doença	Não ou devagar	Lento	Rápido
Síncope	Não	Síncope ocasional	Sim
Classe funcional	I, II	III	IV
Teste caminhada dos 6 minutos	> 440m	165-440m	< 165m
Teste cardiopulmonar	Pico VO <sub>2</sub> > 15 ml/min/kg VE/VCO <sub>2</sub> < 36	Pico VO <sub>2</sub> 11-15 ml/ml/Kg VE/VCO <sub>2</sub> queda 36-44,9	Pico VO <sub>2</sub> < 12 ml/min/kg VE/VCO <sub>2</sub> ≥ 45
Níveis séricos de BNP NT-proBNP	BNP <50ng/l NT-proBNP <300ng/ml	BNP 50-300ng/l NT-proBNP 300-1400ng/ml	BNP >300ng/l NT-proBNP >1400ng/ml
Achados ecocardiográficos	Sem derrame pericárdico Área do AD < 18cm <sup>2</sup>	Sem (ou mínimo) derrame pericárdico Área do AD 18-26cm <sup>2</sup>	Derrame pericárdico Área do AD > 36cm <sup>2</sup>
Hemodinâmica	PAD < 8mmHg IC ≥ 2.5L/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> > 65%	PAD 8-14 mmHg IC 2,0-2,4L/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60-65%	PAD > 14mmHg IC < 2.0L/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> < 60%

Fonte: Referência 2

Legenda- VE/VC02: Equivalente Ventilatório; BNP: peptídeo natriurético cerebral; pico VO2: captação máxima de oxigênio; AD: átrio direito PAD: pressão átrio direito; IC: índice cardíaco; SvO2: saturação venosa mista

Figura 2. Tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar



Legendas: BCC: bloqueador do canal de cálcio; CF: classe funcional; TEPCH: tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo; IV: intravenoso

Fonte: Baseado na referência 2

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordeggraaf A, Vachiéry JL. Eur Heart J. 2016; 37(12):942-54. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37(1):67-119.
- Goldberg AB, Mazur W, Kalra DK. Pulmonary hypertension: diagnosis, imaging techniques, and novel therapies. Cardiovasc Diagn Ther. 2017;7(4):405-417.
- Mehta S, Vachiéry JL. Pulmonary hypertension: the importance of correctly diagnosing the cause. Eur Respir Rev. 2016;25(142):372-380.
- Gaine S, McLaughlin V. Pulmonary arterial hypertension: tailoring treatment to risk in the current era. Eur Respir Rev. 2017;26(146).
- Gao XF, Zhang JJ, Jiang XM, Ge Z, Wang ZM, Li B, et al. Targeted drugs for pulmonary arterial hypertension: a network meta-analysis of 32 randomized clinical trials. Patient Preference Adherence. 2017;11:871-885.
- Lajoie AC, Guay CA, Lega JC, Lauzière G, Simard S, Lambert C, et al. Trial Duration and Risk Reduction in Combination Therapy Trials for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review. Chest. 2017 Nov 23. pii: S0012-3692(17)33125-2.
- Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013;369(4):330-40.

# **CENTRO DE REFERÊNCIA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR**

Hospital Federal dos Servidores do Estado, Ministério da Saúde, RJ

Responsável: Dra. Silvana Elena Romano

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Responsável: Prof. Daniel Waetge

Policlínica Piquet Carneiro, Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Responsável: Prof. Rogério Rufino



**SOPTERJ - Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro**

Largo do Machado, 21 – 9º andar – sala 914

Catete, Rio de Janeiro

CEP: 22221-020

Fone: (21) 3852-367

**[www.sopterj.com.br](http://www.sopterj.com.br)**