

## Hipertensão pulmonar



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Reitor

ANTONIO JOSÉ DE ALMEIDA MEIRELLES

Coordenadora Geral da Universidade

MARIA LUIZA MORETTI



Conselho Editorial

Presidente

EDWIGES MARIA MORATO

CARLOS RAUL ETULAIN – CICERO ROMÃO RESENDE DE ARAUJO

FREDERICO AUGUSTO GARCIA FERNANDES – IARA BELELI

MARCO AURÉLIO CREMASCO – MARIA TEREZA DUARTE PAES

PEDRO CUNHA DE HOLANDA – SÁVIO MACHADO CAVALCANTE

VERÓNICA ANDREA GONZÁLEZ-LÓPEZ

Mônica Corso Pereira

**HIPERTENSÃO PULMONAR**  
Caminhos da investigação científica



## SUMÁRIO

PREFÁCIO.....	7
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	13

### PARTE I

#### CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA DO ENTENDIMENTO ATUAL DA HIPERTENSÃO PULMONAR

I.1 DADOS HISTÓRICOS.....	21
I.2 ORGANIZAÇÃO DO CONHECIMENTO E EVOLUÇÃO DAS CLASSIFICAÇÕES DA HIPERTENSÃO PULMONAR .....	25
I.2.1 Primeiro Simpósio da Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre Hipertensão Pulmonar (Genebra, 1973) .....	25
I.2.2 Primeiro registro multicêntrico, 1981.....	26
I.2.3 Segundo Simpósio da OMS sobre Hipertensão Pulmonar (Evian, 1998).....	26
I.2.4 Terceiro Simpósio da OMS sobre Hipertensão Arterial Pulmonar (Veneza, 2003).....	29
I.2.5 Quarto Simpósio Mundial em Hipertensão Pulmonar (Dana Point, 2008) .....	30
I.2.6 Quinto Simpósio Mundial em Hipertensão Pulmonar (Nice, 2013).....	31
I.2.7 Sexto Simpósio Mundial em Hipertensão Pulmonar (Nice, 2018).....	31

I.3 ENTENDIMENTO ATUAL DA HIPERTENSÃO PULMONAR.....	34
I.3.1 Patogenia da hipertensão pulmonar .....	34
I.3.2 Genética na hipertensão arterial pulmonar .....	49
I.3.3 Aspectos gerais da hemodinâmica pulmonar na hipertensão pulmonar .....	51
I.3.4 Diagnóstico da hipertensão pulmonar .....	55
I.4 HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR.....	77
I.4.1 Características clínicas e demográficas .....	77
I.4.2 Avaliação de gravidade e estratificação de risco.....	78
I.4.3 Tratamento .....	86

PARTE II  
INTOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO:  
PARA ALÉM DO DISTÚRBO HEMODINÂMICO

I I.1 ANORMALIDADES DA MECÂNICA RESPIRATÓRIA E DA FUNÇÃO PULMONAR EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO PULMONAR .....	107
I I.2 ATIVIDADE FÍSICA EM PACIENTES COM HAP.....	126
I I.3 BARREIRAS PARA A PRÁTICA DE ATIVIDADES FÍSICAS .....	143
APÊNDICE - DA ASSISTÊNCIA AOS PACIENTES À CRIAÇÃO DE UMA LINHA DE PESQUISA.....	165
Ambulatório de circulação pulmonar da Unicamp.....	166
Da clínica à pesquisa clínica .....	177
Comentários finais.....	185
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	189
ANEXOS.....	211

## PREFÁCIO

*Ilma Aparecida Paschoal\**

Ela é diferente. Apesar de receber a mesma quantidade de sangue a cada batimento do coração, a pressão na circulação pulmonar é cinco vezes menor. Mesmo durante atividade física, quando o débito cardíaco precisa aumentar para atender ao consumo aumentado de oxigênio e nutrientes, a pressão no sistema arterial pulmonar normal não aumenta consideravelmente.

Num corte histológico de pulmão normal, é difícil apontar diferenças estruturais entre artérias e veias pulmonares; a melhor referência para identificar artérias e veias é sua posição na arquitetura pulmonar: as artérias ramificam junto com os brônquios, e sempre junto de um bronquíolo deve existir uma arteríola pulmonar. As paredes das arteríolas pulmonares são finas e contêm poucas fibras musculares lisas. Isso é, no mínimo, intrigante!

A história da disciplina de pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp mostra muitas realizações importantes para a prática médica e para a ciência médica. Participei de algumas delas.

Na década de 90 do século passado, introduzimos no nosso hospital a oxigenoterapia domiciliar prolongada para o tratamento da insuficiência respiratória crônica, prática que depois se espalhou pelo país. Junto com a oxigenoterapia domiciliar vieram algumas inovações tecnológicas, para mim ainda espantosas, tais como o concentrador de oxigênio e oxímetro de pulso.

O contato com a terapia feita com gases inalados me permitiu conhecer o uso de um outro gás fornecido por via inalatória que tratava uma condição rara denominada hipertensão pulmonar persistente do recém-nato: o óxido nítrico.

\* Médica pneumologista; professora titular de pneumologia no Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

O papel do óxido nítrico na circulação pulmonar foi para mim outro motivo de “deslumbramento” (que os autores de língua inglesa chamariam de *Awe inspiring moment*).

Durante a gestação, o órgão responsável pelas trocas gasosas é a placenta; os pulmões recebem pouquíssimo sangue, pois a maior parte do volume sistólico do ventrículo direito retorna ao coração esquerdo pelo canal arterial.

Na primeira expansão dos pulmões após o nascimento, uma enzima do endotélio pulmonar, a óxido nítrico-sintase, deve começar a sintetizar óxido nítrico em quantidade suficiente para fazer cair a pressão na circulação pulmonar: o óxido nítrico é vasodilatador, antimitogênico (fato que deve explicar a pequena quantidade de células musculares lisas nos vasos arteriais pulmonares) e também antitrombótico.

Em alguns bebês, a produção de óxido nítrico não acontece no tempo e na quantidade necessários, fato que impede a queda da pressão na circulação pulmonar. A terapia com óxido nítrico por via inalatória pode salvar a vida desses pacientes.

Durante toda a existência, a expansão pulmonar a cada inspiração estimula a produção do óxido nítrico necessário para a manutenção das características morfológicas e funcionais da rede arterial pulmonar.

Mas, às vezes, tudo pode dar errado.

Estão gravados na minha memória os conceitos transmitidos pelo professor Mário Rigatto, grande estudioso da circulação pulmonar. Para entender a hipertensão pulmonar, é fundamental que esteja bem claro que as alterações geradoras da alta pressão podem acometer regiões diferentes da circulação pulmonar, fato que permite uma primeira classificação da doença: a hipertensão pode ser pré-capilar ou pós-capilar.

Na hipertensão pré-capilar, as alterações causadoras da doença estão nas artérias ou nas arteríolas pulmonares. Dr. Mário Rigatto chamava atenção para o fato de que, nos indivíduos com hipertensão pré-capilar, o radiograma do tórax (exame subsidiário ao qual tínhamos acesso na época) mostrava poucos vasos na periferia do pulmão e, eventualmente, um aumento das dimensões dos vasos pulmonares no mediastino.

Na hipertensão pulmonar pós-capilar, acontecia o oposto: no radiograma do tórax havia um aumento considerável na visualização de vasos pulmonares sobre toda a área dos pulmões.

Das hipertensões classificadas como pré-capilares víamos muitos casos de tromboembolismo pulmonar. Sabíamos da existência de hipertensão pulmonar pré-capilar por doença das arteríolas pulmonares, em especial pela história triste de muitos pacientes mortos pelo acometimento da circulação pulmonar desencadeado pelo uso de um tipo de anorexígeno. No entanto, a baixa prevalência da doença (como se acreditava na época) e a inexistência de um tratamento capaz de modificar o prognóstico tornavam o problema quase invisível.

As hipertensões pós-capilares eram e ainda são extremamente frequentes; na maior parte dos casos, elas se devem à insuficiência do coração esquerdo, que congestiona os vasos pulmonares. Outras doenças raras podem entrar no diagnóstico diferencial, mas, como já foi dito, elas são (muito) raras.

Como seria esperado, a indústria farmacêutica, sempre preocupada com as doenças crônicas, lançou, na primeira década deste século, as primeiras medicações capazes de melhorar a qualidade de vida e, eventualmente, a sobrevivência de pacientes com hipertensão pulmonar pré-capilar. Inicialmente, as drogas eram indicadas para os indivíduos com doença arteriolar pulmonar. Nesses pacientes, as arteríolas pulmonares apresentam uma intensa proliferação da camada média muscular e do revestimento endotelial, o que faz subir a pressão na artéria pulmonar; além disso, a lesão endotelial favorece, nesses indivíduos, a ocorrência de trombose *in situ* na rede arterial pulmonar, fato geralmente não observado na circulação pulmonar normal.

Posteriormente, as medicações passaram a ser também indicadas para pacientes com tromboembolismo pulmonar crônico.

Nosso maior interesse sempre foi a insuficiência respiratória crônica, e, certamente, a hipertensão pulmonar é uma das causas dessa síndrome. A disponibilidade de tratamento medicamentoso para as causas mais graves de hipertensão pulmonar fez surgir a necessidade de buscar esses pacientes e reuni-los de modo a facilitar o tratamento e o acompanhamento.

Entra em cena Dra. Mônica Corso Pereira.

Ela se destaca da média dos estudantes de medicina e dos médicos com quem tive contato.

Acompanhei Dra. Mônica em diferentes circunstâncias: como aluna na graduação, como residente na disciplina de pneumologia, como orientanda de mestrado e de doutorado, além de tê-la também como colega de trabalho na

Pneumologia, pois todas as nossas atividades de ensino e pesquisa se desenvolveram sempre simultaneamente ao atendimento dos pacientes que procuravam o Hospital de Clínicas da Unicamp.

Duas qualidades chamam atenção na Dra. Mônica: a persistência e a lisura profissional.

Ao ser contratada como médica assistente na Pneumologia, ajudou a organizar o serviço e fez mestrado e doutorado em temas relacionados à insuficiência respiratória crônica.

Interessou-se grandemente pela possibilidade de tratar pacientes com hipertensão pulmonar e se dispôs a organizar um ambulatório dedicado a isso. Ela estudou bastante, eu também, e aprendemos muito.

A duras penas os pacientes passaram a ter acesso ao cateterismo do coração direito para medidas de pressão e para testes com medicação vasodilatadora.

Os ecocardiografistas, atazanados pelas solicitações do Ambulatório de Hipertensão Pulmonar, passaram a dar atenção ao coração direito.

Todos crescemos juntos, e pneumologistas se transformaram em cardiologistas do coração direito.

Com o passar dos anos, muitas medicações para hipertensão pulmonar se incorporaram ao SUS e permitiram grandes melhoras na qualidade de vida de muitos pacientes, além de aumento na sobrevida.

Dra. Mônica acompanhou e acompanha cada um dos pacientes do Ambulatório de Hipertensão Pulmonar e, com dedicação e paciência, coleta dados que ajudam a entender a evolução do tratamento e da doença.

Nada mais adequado do que reunir essa experiência neste livro, seja para transmitir conhecimentos sobre hipertensão pulmonar ou para servir de exemplo de perseverança e objetividade no enfrentamento de um problema.

O livro tem seu conteúdo distribuído de forma a facilitar uma imersão profunda no conhecimento sobre a hipertensão pulmonar.

Os aspectos históricos são fundamentais para o entendimento de qualquer doença, e, nesta obra, a revisão histórica sobre o assunto é primorosa. Estabelecido o contexto histórico da hipertensão pulmonar, o próximo objetivo do livro é mostrar como os conhecimentos evoluíram em tempos mais recentes, de modo a acomodar novas descobertas, novas recomendações diagnósticas e novos tratamentos, habitualmente codificados nos chamados consensos sobre hipertensão pulmonar.

Seguem-se uma minuciosa discussão sobre a fisiologia normal da circulação pulmonar, essencial para a compreensão das alterações encontradas na hipertensão pulmonar, e uma vasta revisão dos achados patológicos e suas prováveis causas. Para os interessados em entender profundamente os mecanismos envolvidos nessa doença, essa primeira parte do livro e as citações bibliográficas fornecem precioso material de estudo.

Os tópicos sobre o diagnóstico e o tratamento da doença são tão detalhados que servem para todos os interessados em aprender sobre o tema, seja para a prática clínica diária, seja para a pesquisa de alto nível: ficarão satisfeitos!

A parte 2 trata de um tema muito importante para o paciente, que é a dificuldade em realizar as atividades da vida diária.

A intolerância ao exercício tem várias possíveis causas na hipertensão pulmonar, cuja importância relativa ainda não está totalmente esclarecida. Muito significativa nesse tópico do livro é a apresentação de trabalhos de pesquisa realizados no Ambulatório de Hipertensão Pulmonar e orientados pela Dra. Mônica Corso Pereira.

O Apêndice conta a história da nossa atividade na disciplina de pneumologia relacionada à insuficiência respiratória crônica e, entre as diferentes causas dessa síndrome, à hipertensão pulmonar com muito mais detalhe do que permitiu minha memória ao escrever os primeiros parágrafos deste prefácio.

Minha honra poder prefaciar esta obra!



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AMPc – Monofosfato de adenosina cíclica
- AVD – Atividade de vida diária
- BMP – Proteína morfogenética óssea
- BMPR2 – Receptor 2 de proteína morfogenética óssea
- BNP – Peptídeo natriurético cerebral (*brain natriuretic protein*)
- bpm – Batimentos por minuto
- CCD – Cateterismo cardíaco direito
- CF – Classe funcional
- CI – Capacidade inspiratória
- CO<sub>2</sub> – Gás carbônico
- CV – Capnografia volumétrica
- CVF – Capacidade vital forçada
- DC – Débito cardíaco
- Δ – Variação
- ΔSpO<sub>2</sub> – SpO<sub>2</sub> sexto minuto – SpO<sub>2</sub> inicial (derivado do TC6)
- DLCO – Capacidade de difusão para monóxido de carbono
- DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica
- DTC6 – Distância caminhada no TC6
- DVOP – Doença venoclusiva pulmonar
- ES – Esclerose sistêmica

- ETA – Receptor de endotelina A
- ETB – Receptor de endotelina B
- ET1 – Endotelina
- EtCO<sub>2</sub> – Gás carbônico exalado ao final da expiração
- ESWT – Teste de caminhada para avaliação da *endurance* (*Endurance shuttle walk test*)
- FC – Frequência cardíaca
- FR – Frequência respiratória
- Fres – Frequência de ressonância
- GMPc – Monofosfato de guanosina cíclico
- HADS – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
- HADS-A – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão – Ansiedade
- HADS-D – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão – Depressão
- HD – Hiperinsuflação dinâmica
- HIF-1- $\alpha$  – Fator induzido por hipóxia
- HP – Hipertensão pulmonar
- HPP – Hipertensão pulmonar primária
- HAP – Hipertensão arterial pulmonar
- HAPH – Hipertensão arterial pulmonar hereditária
- HAPI – Hipertensão arterial pulmonar idiopática
- HIV – Vírus da imunodeficiência humana
- HPTEC – Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica
- Hz – Hertz
- IC – Índice cardíaco
- IMC – Índice de massa corpórea
- IOS – Oscilometria de Impulso
- ISWT – Teste incremental de caminhada (*Incremental shuttle walk test*)
- L – Litros
- m – metros
- m<sup>2</sup> – metro quadrado

min – minutos  
 mL – mililitro  
 mm – milímetros  
 mmHg – milímetros de mercúrio  
 mMRC – escala, *modified Medical Research Council*  
 MRADL – *The Manchester Respiratory Activities of Daily Living*  
 NYHA – *New York Heart Association*  
 NO – Óxido nítrico  
 NT-proBNP – N-terminal pró-BNP  
 OMS – Organização Mundial de Saúde  
 PaCO<sub>2</sub> – Pressão arterial de gás carbônico  
 PaO<sub>2</sub> – Pressão arterial de oxigênio  
 PETCO<sub>2</sub> – Pressão expiratória final de dióxido de carbono  
 PCH – Hemangiomatose pulmonar capilar  
 PDE5 – Fosfodiesterase tipo 5  
 PEM – Pressão expiratória máxima  
 PGI<sub>2</sub> – Prostaciclina  
 PIM – Pressão inspiratória máxima  
 PMAP – Pressão média da artéria pulmonar  
 PoCap – Pressão de oclusão no capilar pulmonar  
 PO<sub>2</sub> – Pressão de oxigênio  
 PSAP – Pressão sistólica da artéria pulmonar  
 Q – Perfusão  
 QVRS – Qualidade de vida relacionada à saúde  
 R – Resistência  
 RMC – Ressonância magnética cardíaca  
 rpm – Respirações por minuto  
 RVP – Resistência vascular pulmonar  
 RSBI – Índice de respiração rápida ou superficial  
 RX – Raio-X (radiograma)

SF-36 – 36-Item Short Form Health Survey

SpO<sub>2</sub> – Saturação da hemoglobina com oxigênio

seg – segundos

Slp2 – Slope 2

Slp3 – Slope 3

TC – Tomografia computadorizada

TCAR – Tomografia computadorizada de alta resolução

TC6 – Teste de caminhada de seis minutos

Te – Tempo expiratório

TECP – Teste de exercício cardiopulmonar

TGF-β – Fator de transformação do crescimento beta

Ti – Tempo inspiratório

TSL – Teste de sentar e levantar

TSL-1 – Teste de sentar e levantar em um minuto

VA – Ventilação alveolar

VC – Volume corrente

VCO<sub>2</sub> – Excreção de CO<sub>2</sub>

VCO<sub>2</sub>/FR – Excreção de CO<sub>2</sub> por ciclo respiratório

VD – Ventrículo direito

Ve – Volume expiratório

V<sub>E</sub> – Ventilação

VE/VC<sub>2</sub> – Volume minuto/excreção de CO<sub>2</sub>

VEF<sub>6</sub> – Volume expirado no sexto segundo

VEF<sub>1</sub> – Volume expirado no primeiro segundo

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular

VO<sub>2</sub> – Consumo de oxigênio

V/Q – Relação Ventilação/Perfusão

VRT – Velocidade de regurgitação tricúspide

X – Reatância

WU – Unidade Wood

PARTE I

CONTEXTUALIZAÇÃO  
HISTÓRICA DO ENTENDIMENTO ATUAL  
DA HIPERTENSÃO PULMONAR



Hipertensão pulmonar (HP) é definida hemodinamicamente pela evidência de uma pressão média na artéria pulmonar (PMAP) maior que 20 mm Hg. Essa definição fisiológica simples resultou de um longo acúmulo de observações e estudos patológicos, fisiológicos, celulares, moleculares, clínicos e genéticos realizados no último século, sobretudo nos últimos 50 anos.

Pode-se entender a hipertensão pulmonar como uma síndrome, uma vez que, por trás da definição hemodinâmica e dos sinais e sintomas mais característicos (dispneia aos esforços, síncope, pré-síncope, sinais de insuficiência ventricular direita nos casos mais graves), estão abrigadas diversas causas e condições mórbidas. A mais recente classificação da HP inclui cinco grupos (os mesmos propostos na primeira classificação, de 1973), a saber: a) hipertensão arterial pulmonar; b) HP decorrente de doença cardíaca esquerda; c) HP por doenças pulmonares e/ou hipóxia; d) HP devida a obstruções arteriais pulmonares; e e) HP derivada de doenças e condições cujos mecanismos que as ligam à HP são múltiplos ou ainda incertos.

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) constitui e nomina o grupo 1 dessa classificação. A HAP é uma condição mórbida progressiva caracterizada pelo comprometimento da rede arterial vascular pulmonar, o que gera a elevação da resistência imposta à passagem de sangue pela circulação pulmonar. Devido a essa hiper-resistência vascular ocorrem aumento da pressão arterial pulmonar e uma progressiva adaptação do ventrículo direito a esse novo regime de pressões que encontra pela frente. Apesar dos tratamentos disponíveis até o momento, a HAP pode evoluir, causando a incapacidade do ventrículo direito em mandar sangue para os pulmões, até eventualmente ocorrer falência de função ventricular e, possivelmente, a morte do paciente.

É importante salientar que a HAP pode estar associada a algumas doenças e condições específicas, como doenças do colágeno, doenças cardíacas congênitas, infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), hipertensão portal, esquistossomose, uso de drogas e exposição a toxinas (Quadro 1.1). Quando essas várias causas e doenças são excluídas no processo diagnóstico, pode-se diagnosticar a doença como hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI).

Conhecer como se consolidou o entendimento do que hoje chamamos de hipertensão pulmonar e hipertensão arterial pulmonar pode ser enriquecedor para os médicos e profissionais dedicados ao cuidado dos muitos pacientes com essas afecções. Ao longo deste texto, propõe-se a retomada da história das pesquisas e dos eventos relevantes sobre HP desde seus primórdios, a fim de contribuir para a apreensão das abrangências e singularidades contidas em cada definição. A seguir, será apresentado o entendimento atual dos mecanismos da HP e da HAP, bem como a classificação clínica atualizada. Serão discutidos aspectos do diagnóstico da HP e da HAP, bem como da evolução, do seguimento clínico e do tratamento específico da HAP.