Pneumologia Paulista

Uma publicação da Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia
Fevereiro | 2023

Hipertensão Arterial Pulmonar - novidades na abordagem diagnóstica

Yally Priscila Pessôa Nascimento, Kamilla Flausino Marangoni, José Leonidas Alves-Jr

sppt
SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Diretoria

SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA
BIÊNIO 2022 | 2023

Presidente: Suzana Erico Tanni Minamoto
Vice-Presidente: Rodrigo Abensur Athanazio
Secretária Geral: Eloara Vieira Machado F. A. da Silva Campos
1ª Secretário: Aldo Agra de Albuquerque Neto
Diretor de Finanças: William Salibe Filho
Diretora de Assuntos Científicos: Liana Sousa Coelho
Diretora de Divulgação: Evelise Lima
Diretor de Informática: Alessandro Wasum Mariani
Diretor de Assuntos do Interior: Luis Renato Alves
Diretor de Relações Institucionais: Frederico Leon Arrabal Fernandes

COMISSÕES

Defesa Profissional: Marcos Naoyuki Samano
Ensino: José Leonidas Alves Júnior
Promoções: José Gustavo Barian Romaldini
Publicações: Fabio Eiji Arimura

DEPARTAMENTOS

Cirurgia Torácica
Fabio José Haddad
Ricardo Mingarini Terra
Isaac de Faria Soares Rodrigues

Endoscopia Respiratória
Ascedio José Rodrigues
Felipe Nominando Diniz Oliveira
Danielle Silva de Almeida Philipp

Pediatria
Luisa Mesquita Nunes
Maria Fernanda B. Hernandez Perez
Nathália da Costa Sousa

Fisioterapia Respiratória
Luciana Dias Chiavegato
Lara Maris Nápolis Goulart Rodrigues
Renata Ferrari Castan

CONSELHO FISCAL

Efetivos
Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano
Maria Raquel Soares
Alberto Cukier

CONSELHO DELIBERATIVO
Frederico Leon Arrabal Fernandes
Roberto Rodrigues Júnior
Regina Maria de Carvalho Pinto
Oliver Augusto Nascimento
Mônica Corso Pereira
Jaquelina Sonoe Ota Arakaki
José Eduardo Delfini Cançado
Rafael Stelmach
Roberto Stirbulov
Ana Luisa Godoy Fernandes
Mário Terra Filho
Eliana Sheila Pereira da Silva Mendes
Alberto Cukier
Carlos Alberto de Castro Pereira
Miguel Bogossian
Francisco Vargas Suso
Nelson Morrone
*"In Memória"*Jorge Nakatani
Manuel Lopes dos Santos
Otávio Ribeiro Rato
Mozart Tavares de Lima
Mateus Romero

REGIONAIS

Regional do ABC
Presidente: Mônica Silveira Lapa
Secretária: Viviane Vieira Passini Soares

Regional de Araraquara / Bauru / Botucatu
Presidente: Marcos Abdo Arbex
Secretário: Jacob Antônio Della Coletta

Regional de Campinas
Presidente: Paulo Roberto Tonidandel
Secretário: Laura Deltreggia

Regional de Marília
Presidente: Gisele César de Rossi Agostinho
Secretário: Fábio Kendi Yamauchi

Regional de Ribeirão Preto
Presidente: Paulo Antônio de Morais Faleiro
Secretária: Rosangela Villela Garcia

Regional de Santos
Presidente: José Eduardo Gregório Rodrigues
Secretário: Alex Gonçalves Macedo

Regional de São José dos Campos
Presidente: José Roberto Megda Filho
Secretária: Mariah Prata Soldi Passos Taube

Regional de São José do Rio Preto
Presidente: Luis Homsi
Secretário: Benedito Aparecido Caie

SUBCOMISSÕES

Asma
Lilian Serrasqueiro Ballini Caetano
Câncer
Gustavo Faibischew Prado
Circulação
Cristiano Torres da Silva
Distúrbios Respiratórios do Sono
Erika Cristine Treptow
Doenças Intersticiais
Silvia Carla Sousa Rodrigues
D.P.O.C.
Mônica Corso Pereira
Epidemiologia
André Miotto
Infecções Respiratórias e Micoses
Andre Nathan Costa
Pleura
Philippe de Figueiredo Braga Colares
Doenças Ambientais e Ocupacionais
Rafael Futoshi Mizutani
Tabagismo
Ana Carla Sousa de Araujo
Terapia Intensiva
Bruno Rocha de Macedo
Tuberculose
Laura Deltreggia
Função Pulmonar
Fernando Moacyr Fragoso Didier Neto
Imagem
Carlos Gustavo Yuji Verrastro
Doença Pulmonar Avançada
Ana Carolina Lima Resende
Exercício e Atividade Física
Mariana Lafeta Lima

Apresentação

Caro Leitor(a)

A Hipertensão Pulmonar é uma condição clínica rara, que pode afetar pessoas de todas as idades, mas é mais prevalente em pessoas com doenças cardíacas e pulmonares concomitantes.

Recentemente, as diretrizes européias de hipertensão pulmonar foram atualizadas, alterando critérios diagnósticos, visando uma maior sobrevida e melhor prognóstico dos pacientes com hipertensão pulmonar.

Nesta edição, lhes é ilustrado um caso clínico com diagnóstico baseado nas novas diretrizes, com devido algoritmo de investigação.

"Hoje eu tive sorte, acordei e estou vivo. Tenho esta vida valiosa e não a desperdiçarei"
Dalai Lama

Dr. Fábio Eiji Arimura
Editor-Chefe do Pneumologia Paulista

Hipertensão Arterial Pulmonar - novidades na abordagem diagnóstica

Yally Priscila Pessôa Nascimento[1], Kamilla Flausino Marangoni[1], José Leonidas Alves-Jr[1]
[1]Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - São Paulo, Brasil

Caso Clínico

Paciente do sexo feminino, 48 anos, natural e procedente de São Paulo - SP, com quadro de dispneia progressiva, classe funcional (CF) graduada em 2 pela New York Heart Associaton (NYHA), associada a palpitações e lipotimia, de início há cerca de 1 ano. Acompanha no Ambulatório de Reumatologia com diagnóstico de Esclerose Sistêmica (ES) há 6 anos. Sem outras comorbidades.

Ao exame físico: Bom estado geral, microstomia, esclerodactilia, ausculta cardíaca com hiperfonese de P2, turgência jugular, ausculta pulmonar sem ruídos adventícios, edema de membros inferiores 1+/4+ e oximetria de pulso sem sinal adequado.

Paciente já havia realizado os seguintes exames complementares, solicitados pela Reumatologia:

ECG: ritmo sinusal com desvio do eixo para a direita.

Exames laboratoriais: NT-ProBNP de 380pg/mL; ácido úrico de 5,1mg/dL; FAN 1/320 nucleolar e anti-centrômero positivo.

Ecocardiograma: discreto aumento de átrio direito (área 22cm^2) e Ventrículo Direito (VD), Velocidade do Refluxo Tricúspide (VRT) 2,7m/s com descrição de função biventricular preservada. Pressão Sistólica de Ventrículo Direito (PSVD) estimada em 34mmHg.

Angiotomografia de tórax: negativa para Tromboembolismo Pulmonar (TEP) com discreta ectasia do tronco da artéria pulmonar.

Cintilografia de inalação e perfusão pulmonar: baixa probabilidade de tromboembolismo pulmonar.

Prova de função pulmonar (PFP): capacidade vital forçada (CVF) de 82% e difusão do monóxido de carbono (DLCO) de 48%.

Com os dados acima, foi indicado e realizado o cateterismo cardíaco direito com prova de volume conforme tabela 1.

Após diagnóstico de Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) associada à colagenose (esclerose sistêmica), foi realizado teste de caminhada de seis minutos (TC6M) para estratificação de risco, com distância percorrida de 430 m. Diante do risco intermediário no caso clínico descrito, foi optado por iniciar terapia específica com sildenafil e ambrisentana. Após 3 meses, a estratificação não invasiva revelou CF NYHA 1, TC6M 510 m e NT-ProBNP 250pg/mL.

Discussão

Hipertensão pulmonar é uma condição hemodinâmica grave que pode ser dividida em 5 grupos (tabela 2) conforme a fisiopatologia, características clínicas e resposta ao tratamento, sendo o grupo 1 (HAP) o foco da nossa discussão.

Tabela 1: Cateterismo cardíaco de câmaras direitas (diagnóstico).

Pressões	Basal	Após volume
Tronco pulmonar (mmHg)	30x16 (21)	36x22 (27)
Átrio Direito (mmHg)	8	12
Capilar pulmonar (mmHg)	7	10
Resistência Vascular Pulmonar (WU)	2,9	3,6
Débito cardíaco (L/min)	4,8	4,7
Índice Cardíaco (L/min.m^2)	2,8	2,7

Tabela 2. Classificação das etiologias da hipertensão pulmonar em grupos *(2)*

Grupo 1	Hipertensão arterial pulmonar 1.1 Idiopática 1.1.1 Sem resposta ao teste de vasorreatividade 1.1.2 Com resposta ao teste de vasorreatividade 1.2 Hereditária 1.2 Associada a drogas e toxinas 1.4 Associada com: 1.4.1 Doença do tecido conjuntivo 1.4.2 Infecção por HIV 1.4.3 Hipertensão Portal 1.4.4 Cardiopatia congênita 1.4.5 Esquistossomose 1.5 HAP com achados de envolvimento venoso/capilar (Doença pulmonar veno-oclusiva e Hemangiomatose capilar pulmonar) 1.6 Hipertensão pulmonar persistente neonatal
Grupo 2	Hipertensão Pulmonar por Doença Cardíaca Esquerda 2.1 Insuficiência cardíaca 2.1.1 Com fração de ejeção preservada 2.1.2 Com fração de ejeção reduzida ou levemente reduzida 2.2 Doença cardíaca valvar 2.3 Condições cardiovasculares congênitas ou adquiridas devido a HP pós-capilar
Grupo 3	Hipertensão Pulmonar por Doença Pulmonar e/ou Hipóxia 3.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica ou enfisema 3.2 Doença pulmonar restritiva 3.3 Doença pulmonar com padrão combinado de obstrução e restrição 3.4 Síndrome de hipoventilação 3.5 Hipóxia sem doença pulmonar (alta altitude) 3.6 Distúrbios pulmonares do desenvolvimento
Grupo 4	Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica e outras Obstruções da Artéria Pulmonar 4.1 Tromboembolismo crônico 4.2 Outras obstruções arteriais pulmonares
Grupo 5	Hipertensão Pulmonar por Mecanismos Desconhecidos Multifatoriais 5.1 Alterações hematológicas: anemia hemolítica crônica e síndromes mieloproliferativas crônicas 5.2 Alterações sistêmicas: sarcoidose, histiocitose de células de Langerhans, neurofibromatose tipo 1 5.3 Alterações metabólicas: doenças do metabolismo do glicogênio e doença de gaucher 5.4 Doença renal crônica com ou sem hemodiálise 5.5 Microangiopatia trombótica tumoral pulmonar 5.6 Mediastinite fibrosante

A HAP (grupo 1) é uma doença caracterizada por disfunção endotelial e remodelamento da vasculatura pulmonar, resultando em aumento da resistência vascular pulmonar (RVP) e, consequentemente, da carga imposta ao ventrículo direito (VD) que evolui com disfunção progressiva. Apesar da baixa incidência, 2 a 8 casos por milhão de adultos por ano, constitui um importante problema de saúde devido à sua gravidade com sobrevida estimada em 2,8 anos na

ausência de tratamento. Portanto, suspeitar precocemente com a adequada investigação diagnóstica para o tratamento se faz extremamente relevante. Os sintomas da doença estão associados principalmente à disfunção do VD, seja por baixo débito ou por congestão, podendo ocorrer dispneia aos esforços, palpitações, síncope, edema de membros inferiores e desconforto em hipocôndrio direito (por congestão hepática), tendendo a piorar com a progressão da doença (figura 1).[1,2]

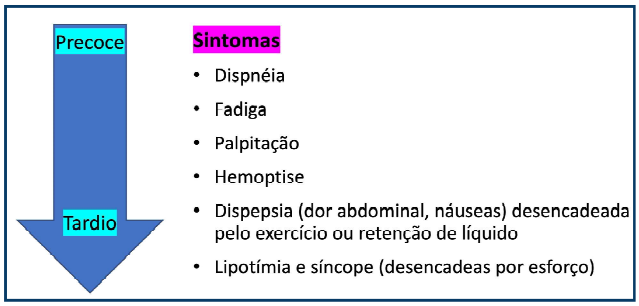

Figura 1. Sintomas em paciente com HP *(2)*

O diagnóstico de HAP é sugerido a partir de exames complementares, primeiramente com alterações ecocardiográficas compatíveis com aumento de pressão (estimado pela VRT) e alteração de função e sobrecarga de câmaras direitas; de forma que, quando a VRT é maior que 3,4, há uma alta probabilidade de HP, quando menor, devem ser considerado os sinais ecocardiográficos adicionais sugestivos de HP, descritos na tabela 3. O ecocardiograma ainda tem particular importância para avaliação do coração esquerdo, ressalta-se que a principal causa de HP é a doença cardíaca esquerda (grupo 2). No entanto, o ecocardiograma não é suficiente para afastar HP em pacientes de alto risco ou para afastar definitivamente o componente de HP pós-capilar característico do grupo 2.[1,2]

Na ES, a prevalência de HAP é estimada em 5-19%, sendo uma importante causa de morte nesta população. A sobrevida em 3 anos foi estimada em 56% nesses pacientes, comparado com 94% nos pacientes sem HP. Um importante fator relacionado a essa maior mortalidade é o atraso no diagnóstico, por isso, nessa população, propõe-se o rastreamento anual mesmo em assintomáticos, mas principalmente naqueles com maiores fatores de risco como diagnóstico de ES há mais de 5 anos, presença de telangiectasias, DLCO reduzido e detecção de FAN nucleolar ou anti-centrômero. As variáveis para rastreio já foram avaliadas em diferentes estudos. O mais importante deles é o estudo DETECT que propôs uma abordagem combinada não invasiva, baseado numa avaliação inicial de 6 variáveis não ecocardiográficas e, posterior complementação com duas variáveis ecocardiográficas (figura 1), de acordo com a pontuação da primeira etapa, com a definição quanto ao prosseguimento com realização de cateterismo cardíaco. Estes parâmetros garantem uma maior sensibilidade no diagnóstico precoce da HP e foram avaliados no caso clínico ilustrado. Há um benefício potencial da intervenção mais precoce no curso da doença, levando a menor comprometimento hemodinâmico e melhorando o prognóstico e a sobrevida a longo prazo.[3]

Diante da suspeita de HP, pelo ecocardiograma ou pelos critérios de rastreio do DETECT, deve-se seguir o algoritmo diagnóstico (vide figura 2) para entender o mecanismo envolvido na etiologia da HP, com realização de prova de função pulmonar, imagem de tórax e cintilografia de inalação e perfusão pulmonar, a fim de afastar doença pulmonar hipoxêmica e TEP (grupos 3 e 4 de HP). Após esses exames, é indispensável a realização do cateterismo cardíaco direito que, quando revela um padrão pré-capilar, confirma o diagnóstico de HAP. [2,3] (Figura 3)

A diretriz de hipertensão pulmonar das sociedades européias de cardiologia e pneumologia (ESC e ERS), publicado em 2022, trouxe uma atualização nos critérios diagnósticos, definindo HP a partir de uma pressão média de artéria pulmonar (PMAP) maior que 20 mmHg em repouso.[2] Essa nova definição é consequência de revisões sistemáticas que avaliaram o limite superior de normalidade da PMAP em indivíduos saudáveis e de estudos que associaram valores menores com pior prognóstico, dado que já era conhecido. É importante ainda a mensuração dos valores da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) e da RVP para caracterização de padrões hemodinâmicos pré-capilares ou pós-capilares. Diante de

Tabela 3. Sinais ecocardiográficos adicionais sugestivos de HP

A. Ventrículos	B. Artéria pulmonar	C. VCI e AD
Diâmetros VD/VE > 1,0	TAC < 105 ms e/ou entalhe médio sistólico	VCI > 21 mm com diminuição do colapso inspiratório
Abaulamento do septo interventricular (índice de excentricidade VE > 1,1 na sístole ou diástole)	Velocidade de regurgitação pulmonar diastólica inicial > 2,2 m/s	Área AD (final da sístole) > 18 cm^2
TAPSE/PSAP < 0,55mm/mmHg	Diâmetro AP > 25 mm Ou AP > Ao	

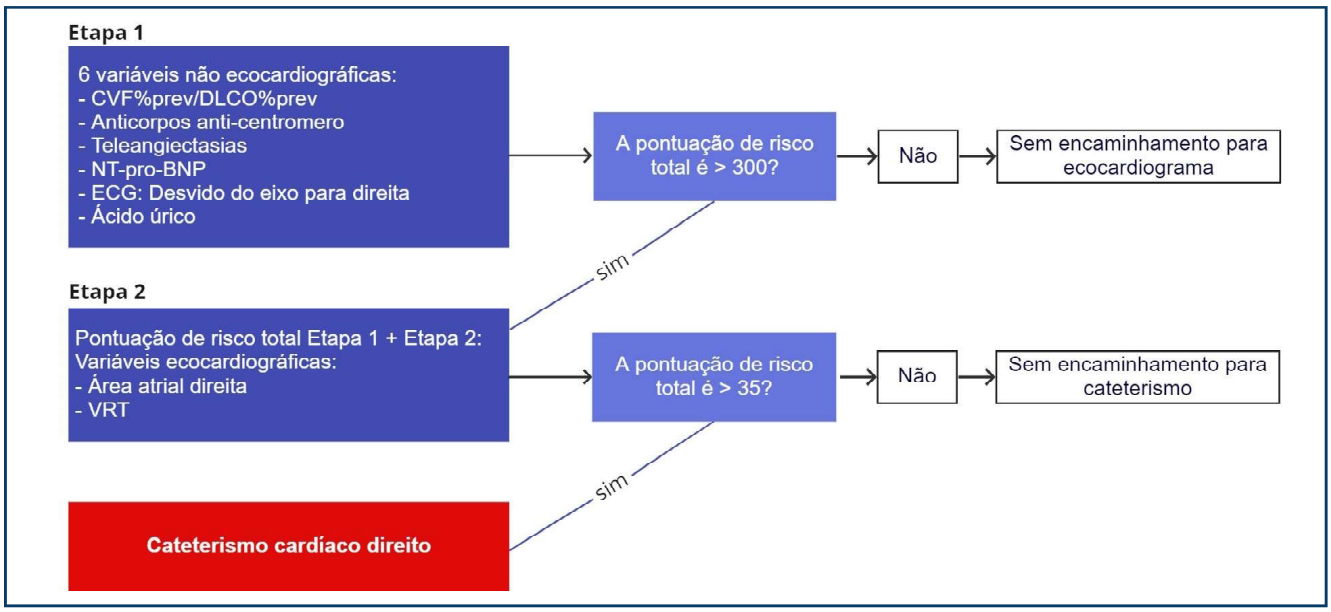

Figura 2: Algoritmo de triagem sugerido pelo DETECT

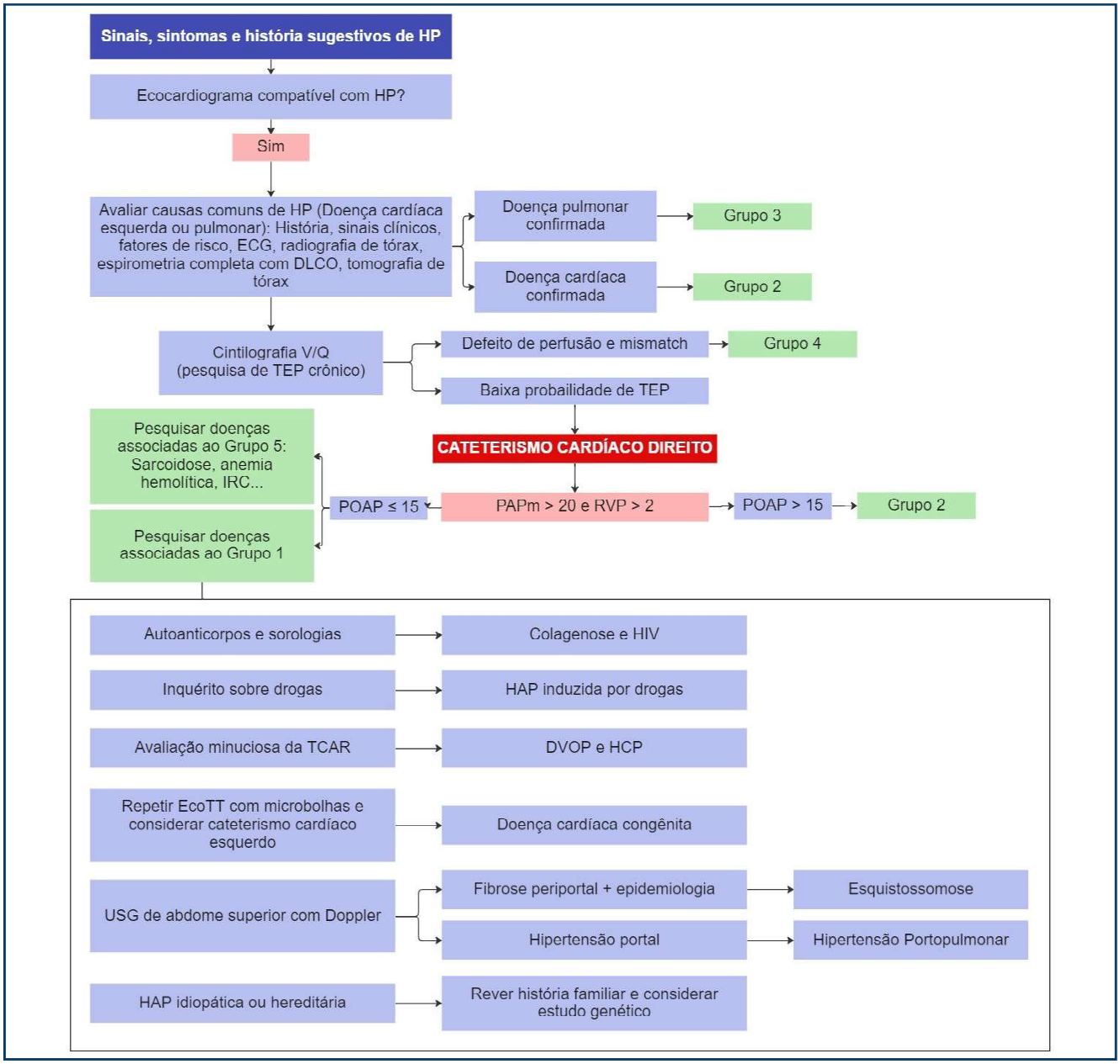

Figura 3: Algoritmo diagnóstico para hipertensão pulmonar

valores de POAP menor ou igual a 15 mmHg e RVP maior que 2 unidades Wood (UW), pode-se definir HAP, com predominância da doença no leito arterial pulmonar.[4-11] Esse novo limite da RVP de 2UW também foi atualizado na diretriz européia de 2022, baseado em estudos que mostraram associação desse valor com prognóstico da doença, inclusive como fator prognóstico independente em pacientes com esclerose sistêmica (ES). Após estabelecido o diagnóstico de HAP, torna-se fundamental a compreensão da gravidade através da estratificação de risco para avaliação de resposta ao tratamento específico.

No caso, sugeriu-se o diagnóstico de HP após o rastreamento anual, seguindo as variáveis propostas pelo DETECT, associado aos achados do ecocardiograma, que indicou a realização do cateterismo cardíaco direito que confirmou o diagnóstico hemodinâmico. Foram afastadas outras etiologias e a paciente recebeu o diagnóstico de HAP associada à ES. A estratificação revelou risco intermediário e foi iniciado tratamento com terapia dupla. Apesar do tratamento da HAP não ser escopo desta revisão, vale ressaltar que mesmo com a alteração no critério hemodinâmico para diagnóstico de HP, ainda não há dados que comprovem o benefício do tratamento precoce naqueles casos de PMAP 20-25 mmHg ou RVP 2-3 UW. Estes pacientes devem ser encaminhados para centros de referência, onde serão discutidos, principalmente naqueles casos com potencial progressão rápida e baixa sobrevida, como no caso clínico descrito de HAP associada à ES.[12]

A avaliação de seguimento dessa paciente poderá ser feita de forma não invasiva (CF, BNP e TC6M). O objetivo do tratamento da HAP é sempre atingir o baixo risco de progressão de doença, com reavaliações seriadas para nova estratificação a cada 3-6 meses, principalmente após início ou troca de tratamento. No caso descrito, foi discutido e optado por iniciar o tratamento com reavaliação precoce, em 3 meses; a estratificação não invasiva demonstrou melhora de CF, NT-ProBNP e TC6M, classificando-a em baixo risco. A terapêutica nesses casos deve ser sempre individualizada e constantemente reavaliada, porém com potencial benefício a longo prazo, diante da baixa sobrevida.

Referências Bibliográficas

1. Fernandes CJ, Calderaro D, Assad APL, Salibe-Filho W, Kato-Morinaga LT, Hoette S, Piloto B, et al. Atualização no Tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar. Arq. Bras. Cardiol. 2021;117(4):750-64.
2. Marc Humbert, Gabor Kovacs, Marius M Hoeper, Roberto Badagliacca, Rolf M F Berger, Margarita Brida, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the 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 the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). European Heart Journal, 2022.
3. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. Ann Rheum Dis. 2014.
4. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic Definitions and Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. Eur Respir J. 2019.
5. Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opotowsky AR, Tedford RJ, Lahm T, et al. Association of Borderline Pulmonary Hypertension with Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. Circulation. 2016.
6. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. Eur Respir J 2009;34: 888–894.
7. Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. Eur Respir J 2012; 39:319–328.
8. Wolsk E, Bakkestrom R, Thomsen JH, Balling L, Andersen MJ, Dahl JS, et al. The influence of age on hemodynamic parameters during rest and exercise in healthy individuals. JACC Heart Fail 2017;5:337–346.
9. Douschan P, Kovacs G, Avian A, Foris V, Gruber F, Olschewski A, et al. Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. Am J Respir Crit Care Med 2018;197:509–516.
10. Kolte D, Lakshmanan S, Jankowich MD, Brittain EL, Maron BA, Choudhary G. Mild pulmonary hypertension is associated with increased mortality: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc 2018;7:e009729.
11. Maron BA, Brittain EL, Hess E, Waldo SW, Baron AE, Huang S, et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. Lancet Respir Med 2020;8:873–884.
12. Xanthouli P, Jordan S, Milde N, Marra A, Blank N, Egenlauf B, et al. Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. Ann Rheum Dis 2020;79:370–378.

Dr. José Leonidas Alves-Jr
jose.leonidas@hc.fm.usp.br