



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO PULMONAR IDIOPÁTICA

Trabalho submetido por
Cláudia Cristina Antunes Branco
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Novembro de 2016



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO PULMONAR IDIOPÁTICA

Trabalho submetido por
Cláudia Cristina Antunes Branco
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Dra Nadine Ribeiro

novembro de 2016

***“ Live as if you were to die tomorrow
Learn as if you were to live forever ”***

MAHATMA GANDHI

Aos meus pais, ao Ruben

E aos meus professores por todas as aprendizagens

Agradecimentos

Queria agradecer a todos aqueles que contribuíram e me ajudaram no meu percurso académico até aqui e na realização deste trabalho.

Aos meus pais e ao meu irmão claro, que contribuíram e contribuem em todos os sentidos para que a cada dia consiga mais uma conquista, e que são o espelho da minha felicidade.

Ao Ruben, que adormeceu a ver-me trabalhar, mas que mesmo assim me apoia e me dá muita confiança.

Ao prof. Jorge Caldeira, pela liberdade e confiança que depositou no decorrer das suas cadeiras de investigação, pela disponibilidade e apoio.

À prof. Nadine que me auxiliou neste trabalho, pela disponibilidade, pelos conselhos e por toda a ajuda.

À Fabiana a minha companheira académica e uma grande amiga.

À minha família, aos meus colegas, e amigos que me estendem a mão quando eu mais preciso.

Às minhas colegas da Farmácia Outurela, que me apoiaram neste desafio que é o primeiro emprego e em todas as responsabilidades que com ele vieram, para que eu pudesse continuar a dedicar-me ao meu percurso académico.

E a todos os professores que me ensinam cada vez um bocadinho mais.

Resumo

A hipertensão pulmonar é uma doença rara, de elevada morbidade e mortalidade, que afeta as artérias pulmonares por mecanismos que podem incluir vasoconstrição, inflamação, tromboembolismo e proliferação vascular. O aumento da resistência vascular pulmonar leva à falência ventricular e conseqüentemente à morte pulmonar precoce. Quando não existe uma causa identificável para esta patologia, denomina-se hipertensão arterial pulmonar (HAP) idiopática.

Numa fase inicial, o tratamento adequado pode ser essencial para travar a progressão da doença, devendo ser instituído o mais precocemente possível. A escolha terapêutica, feita por um médico especializado, é baseada num diagnóstico rigoroso da evolução e gravidade da doença, na análise do custo-efetividade de cada fármaco e na vantagem da sua utilização.

A estratégia terapêutica habitual baseia-se em três abordagens: na utilização de medidas gerais que melhoram a qualidade de vida; na utilização de fármacos adjuvantes que previnem e tratam complicações ou fatores agravantes da doença; e na utilização de fármacos específicos na tentativa de travar a progressão da HAP idiopática.

O farmacêutico como interveniente ativo na saúde e no acompanhamento dos doentes deverá conhecer profundamente as várias alternativas terapêuticas disponíveis para a HAP idiopática, colaborando com a equipa de saúde de forma a melhorar a qualidade de vida destes doentes. O objetivo deste trabalho é compilar a informação farmacológica relevante associada à HAP idiopática.

Palavras-chave: Hipertensão pulmonar, idiopática, prognóstico, terapêutica.

Abstract

Pulmonary hypertension is a rare disease of high morbidity and mortality, that affects the pulmonary arteries by mechanisms that may include vasoconstriction, inflammation, thromboembolism, and vascular proliferation. Increased pulmonary vascular resistance leads to ventricular failure and consequently to early pulmonary death. When there is no identifiable cause, it is called idiopathic pulmonary arterial hypertension (PAH).

At an early stage appropriate treatment may be essential to halt the progression of the disease and should be applied as soon as possible. The choice of therapy is based on a rigorous diagnosis of disease progression and severity, cost and effectiveness of each drug and the advantage of its use.

The therapeutic strategy is based on three approaches, the use of general measures that improve the quality of life, the use of adjuvant drugs that prevent and treat complications or aggravating factors of the disease and the use of specific drugs in an attempt to halt its progression.

As an active participant in the health and care of patients, the pharmacist should be thoroughly familiar with the various therapeutic alternatives available for idiopathic PAH by collaborating with the health team in order to improve the quality of life of these patients. The objective of this work is to compile the relevant pharmacological information associated with idiopathic PAH.

Key words: Pulmonary hypertension, idiopathic, prognosis, therapeutics.

Índice

1. Introdução	8
2. Hipertensão Pulmonar	9
2.1. Classificação clínica da Hipertensão Pulmonar	10
2.2. Classificação funcional da Hipertensão Pulmonar	14
2.3. Diagnóstico	15
3. Tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática	19
3.1. Medidas gerais	20
3.2. Terapia de suporte	25
3.3. Terapia específica	27
3.3.1. Bloqueadores dos canais de cálcio	27
3.3.2. Antagonistas dos recetores da Endotelina 1	28
3.3.3. Análogos da Prostaciclina	32
3.3.4. Inibidores da Fosfodiesterase 5	35
3.4. Atrioseptostomia de balão e Transplante pulmonar	39
3.5. Escolha e decisão terapêutica	40
4. Conclusão	47
5. Bibliografia	48

Índice de Figuras

Figura 1. Classificação Clínica de Evian	11
Figura 2. Classificação Clínica de Veneza, 2003	12
Figura 3. Classificação Clínica de Dana Point, 2008	13
Figura 4. Algoritmo de diagnóstico da hipertensão pulmonar (HP)	18
Figura 5. Síntese, ações e efeitos da endotelina-1	29
Figura 6. Conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas e outros eicosanóides pelo ciclooxigenase (COX)	32
Figura 7. Via óxido nítrico (NO) /guanosina monofosfato cíclica (GMPC)	36
Figura 8. Algoritmo terapêutico da hipertensão pulmonar	42

Índice de Tabelas

Tabela 1. Classificação funcional baseada na New York Heart Association	15
Tabela 2. Recomendações para utilização de medidas gerais	22
Tabela 3. Monitorização em centros de referência de HAPi	24
Tabela 4. Estado de gravidade	24
Tabela 5. Classificação de prognóstico	25
Tabela 6. Recomendações gerais para utilização de Terapias de Suporte	26
Tabela 7. Antagonistas dos recetores da endotelina disponíveis em Portugal	31
Tabela 8. Análogos da Prostaciclina disponíveis em Portugal	35
Tabela 9. Inibidores da fosfodiesterase-5 disponíveis em Portugal	39
Tabela 10. Recomendações para a utilização dos vasodilatadores, septostomia e transplante pulmonar	43
Tabela 11. Custo-efetividade dos principais fármacos orais utilizados no tratamento da Hipertensão arterial pulmonar em classe funcional II	44
Tabela 12. Custo-efetividade dos principais fármacos utilizados no tratamento da Hipertensão arterial pulmonar em classe funcional III	44
Tabela 13. Custo-efetividade dos principais fármacos utilizados no tratamento da Hipertensão arterial pulmonar em classe funcional IV	45
Tabela 14. Fármacos vasoativos específicos disponíveis em Portugal e o seu custo médio diário	46

Lista de Abreviaturas

ACSS – Administração Central do Sistema de Saúde

ALK-1 – Activin receptor-like Kinase1 – quinase 1 semelhante ao rector da activina

AMPC – Monofosfato cíclico de Adenosina

ARE – Antagonista dos recetores da endotelina

ATP – Trifosfato de Adenosina

BCC – Bloqueador dos canais de cálcio

BMPR2 – Bone morphogenetic protein receptor-2 – Recetor da proteína morfogenética óssea-2

Ca – Cálcio

CCD – Cateterismo cardíaco direito

CF – Classe funcional

CYP – Citocromo P450

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crónica

ECG – Eletrocardiograma

FDA – Food and Drugs Administration

Fe – Ferro

GMPC – Monofosfato cíclico de guanosina

GT – Trifosfato de guanosina

HAP – Hipertensão arterial pulmonar

HAPi – Hipertensão pulmonar idiopática

HP – Hipertensão pulmonar

ICDD – Insuficiência cardíaca direita descompensada

IECA – Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

IPDE-5 – Inibidores da fosfodiesterase 5

IV – Intravenoso

Kg – Quilogramas

Min – Minutos

ng - Nanogramas

NO – Óxido nítrico

O2 – Oxigénio

OMS – Organização mundial de saúde

PAD – Pressão arterial diastólica

PAPm – Pressão arterial pulmonar média

PDE – Fosfodiesterase 5

PGI2 – Prostaciclina

QUALY – Anos de vida ajustados pela Qualidade

RNM – Ressonância magnética nuclear

Rx – Raio X

SaO2 - Saturação de oxigénio

TEV – Tromboembolismo venoso

TVRA – Teste da vasoreatividade aguda

1. Introdução

A Hipertensão Pulmonar (HP) é uma doença rara das artérias e arteríolas pulmonares, com uma prevalência anual de 97 casos por milhão de habitantes no Reino Unido e 15-62 casos em cada milhão de habitantes na Europa. (Corrêa & Mancuzo, 2015; Galiè et al., 2016) Pode resultar de doenças subjacentes e quando não existe uma causa identificável da doença esta passa a denominar-se Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática (cerca de 39.2% dos casos). (Borrie, Ostrow, Levy, & Swiston, 2011; Direção-Geral da Saúde, 2012b; Oliveira et al., 2005; Sitbon et al., 2005)

Ocorre em qualquer idade, com maior incidência nas mulheres em idade jovem (cerca de 36 anos), com uma relação 1:8 entre homem e mulher. (Galiè et al., 2016; Trembath et al., 2001) O prognóstico a longo prazo revela uma deterioração rápida, com a maioria dos doentes a desenvolver insuficiência cardíaca e morte 3 a 5 anos após diagnóstico. Estima-se uma sobrevivência em 1, 3 e 5 anos de, respetivamente, 68%, 48% e 13,4%. (Badesch et al., 2009; Fuster et al., 1984; Trembath et al., 2001)

Apesar de não se saber o seu processo patológico pensa-se que esteja relacionada com mecanismos mistos de vasoconstrição, inflamação, trombose in-situ e remodelação obstrutiva das paredes dos vasos pulmonares. (Callou & Ramos, 2009; Gaine & Rubin, 1998; Poland et al., 2004) O aumento da resistência vascular pulmonar com sobrecarga ventricular direita leva à falência ventricular e eventual morte pulmonar precoce, resultando numa elevada morbidade e mortalidade, principalmente em doentes cardiovasculares e respiratórios. (Gaine & Rubin, 1998; Galiè et al., 2016; Oliveira, Faria, & Amaral, 2005; Poland et al., 2004)

Define-se HP como a presença de pressão arterial pulmonar média (PAPm) igual ou superior a 25 mm Hg em repouso ou 30 mm Hg durante o esforço, determinado por cateterismo cardíaco direito (CCD). Assume-se como valores normais de PAPm $14 \pm 3,3$ mmHg e o limite superior 20,6 mm Hg. (Badesch et al., 2009; Pauwaa, Machado, & Desai, 2011; Reis et al., 2010)

Embora esteja definido um limite para PAPm durante o esforço, ainda não estão definidos os parâmetros a seguir na sua análise, como o nível, tipo e postura do exercício. Indivíduos normais podem atingir estes valores ou superiores e a idade pode afetar a

capacidade de exercício, como nos idosos em que a pressão arterial pulmonar pode estar aumentada, principalmente durante o esforço. (Galiè et al., 2016; Kovacs, Berghold, Scheidl, & Olschewski, 2009; Pauwaa et al., 2011; Rich et al., 1987)

A abordagem terapêutica constitui um enorme desafio, como não se sabe qual o processo patológico de base, são necessários diversos fármacos que atuem nas vias que se pensa estarem desreguladas. A disponibilidade de diferentes terapias, o fato de não serem curativas, os elevados custos e a falta de conhecimento sobre qual fármaco constitui a melhor alternativa, tornam o tratamento cada vez mais complexo. (Borrie et al., 2011) Utilizam-se medidas gerais, terapias de suporte e terapias específicas, que procuram diminuir a pressão arterial pulmonar e o risco de insuficiência cardíaca direita. (Direção-Geral da Saúde, 2012a; Oliveira et al., 2005)

A elevada morbidade e mortalidade associada constitui um fundamento para o estudo constante da doença. A abordagem terapêutica da HAP tem uma importante componente farmacológica, na qual o farmacêutico pode intervir ativamente através dos seus conhecimentos, contribuindo para uma análise e seleção mais racional, em termos de custo-efetividade, redução de toxicidade, apoio em ambulatório e maximização da eficácia.

Este trabalho procura coligir informação atualizada sobre o tratamento farmacológico da Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática (HAPi), e quais as medidas de suporte que ajudam na melhoria da qualidade de vida destes doentes. Para tal recorreu-se a pesquisa bibliográfica de artigos originais, de revisão e meta-análises.

2. Hipertensão Pulmonar

A Hipertensão Pulmonar pode ser classificada de duas formas distintas, em grupos e subgrupos, que têm por base a avaliação clínica da doença, e em classes funcionais que determinam o prognóstico. (Galiè et al., 2016; Reis et al., 2010)

2.1. Classificação clínica da Hipertensão Pulmonar

A classificação clínica tem sofrido diversas alterações ao longo do tempo com o objetivo de dividir a HP em grupos e subgrupos de acordo com a patologia ou causa subjacente. (Galiè et al., 2016; Reis et al., 2010)

Numa fase inicial do conhecimento da doença, a HP era dividida em apenas duas classes, HP primária e HP secundária. Sendo que a HP primária é aquela que aparece espontaneamente sem causa explicável e a secundária é resultante de uma patologia de base. (Hatano & Strasser, 1975; Simonneau et al., 2004)

Posteriormente em 1998, 2003 e 2008 nos *Symposium* Mundial de Hipertensão Pulmonar realizados respetivamente em Evian (França), Veneza e Dana Point (Imagens 1,2 e 3), surgiu uma nova classificação da HP. Esta baseia-se na divisão em 5 grupos e respetivos subgrupos, que pretendem categorizar as várias condições, tendo em conta a apresentação clínica, fisiopatologia, características hemodinâmicas e abordagem terapêutica da doença. (Fishman, 2001; Goldhaber, 1998; Mcgoon et al., 2004; Simonneau et al., 2004)

Entre 1998 e 2003 verificaram-se alterações a estas classificações como a inclusão no grupo 1 da predisposição familiar, adição dos subgrupos drogas e toxinas, HP persistente do recém-nascido e HAP idiopática, a substituição da HP Primária por Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP), o grupo 4 passou a denominar-se Hipertensão Pulmonar Tromboembólica crónica, além de várias trocas entre os grupos e subgrupos. (Cushman et al., 2004; Dhillon, 2012; Galiè et al., 2016; Ivy et al., 2013)

De 2003 para 2008 foram poucas as alterações realizadas, sendo que o que se verifica é a criação de novos subgrupos que anteriormente não estavam discriminados e a alteração de algumas designações de forma a torná-las mais precisas. (Heit et al., 2005; Reis et al., 2010; Simonneau et al., 2009)

Classificação Clínica de Evian

1. Hipertensão arterial primária
 - 1.1 Hipertensão Pulmonar primária
 - (a) Esporádica
 - (b) Familiar
 - 1.2 Relacionada com
 - (a) Doença vascular de colagénio
 - (b) Shunts sistémico-pulmonares congénitos
 - (c) Hipertensão Portal
 - (d) Infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana
 - (e) Drogas/toxinas
 - (1) Anorexigénios
 - (2) Outros
 - (f) Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-nascido
 - (g) Outros
2. Hipertensão Pulmonar Venosa
 - 2.1 Doença cardíaca ventricular ou atrial do lado esquerdo
 - 2.2 Doença cardíaca valvular do lado esquerdo
 - 2.3 Compressão extrínseca das veias pulmonares centrais
 - (a) Mediastinite fibrosante
 - (b) Adenopatias / tumores
 - 2.4 Doença Pulmonar veno-oclusiva
 - 2.5 Outros
3. Hipertensão pulmonar associada com desordens do aparelho respiratório ou hipoxemia
 - 3.1 Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
 - 3.2 Doença Intersticial Pulmonar
 - 3.3 Distúrbios Respiratórios do sono
 - 3.4 Distúrbios de hipoventilação alveolar
 - 3.5 A exposição crónica a alta altitude
 - 3.6 Doença pulmonar neonatal

- 3.7 Displasia alvéolo-capilar
- 3.8 Outros
- 4. A hipertensão pulmonar causada por doença tromboótica ou embólica crônica
 - 4.1 Obstrução tromboembólica das artérias pulmonares proximais
 - 4.2 A obstrução das artérias pulmonares distais
 - (a) Embolia pulmonar (trombo, tumor, óvulos, ou parasitas)
 - (b) Trombose in-situ
 - (c) Drepanocitose
- 5. A hipertensão pulmonar causada por distúrbios que afetam diretamente a vasculatura pulmonar
 - 5.1 Inflamação
 - (a) Esquistossomose
 - (b) Sarcoidose
 - (c) Outros
 - 5.2 Hemangiomatose capilar pulmonar

Figura 1. Classificação Clínica de Evian. Adaptado de Simonneau et al., 2004.

Classificação Clínica de Veneza, 2003

- 1. Hipertensão arterial primária
 - 1.1 Idiopática
 - 1.2 Familiar
 - 1.3 Relacionada com
 - (a) Doença vascular de colagénio
 - (b) Shunts sistémico-pulmonares congénitos
 - (c) Hipertensão Portal
 - (d) Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana
 - (e) Drogas/toxinas
 - 1.4 Associada a envolvimento capilar/venoso significativo
 - (a) Doença pulmonar veno-oclusiva
 - (b) Hemangiomatose capilar pulmonar
 - 1.5 Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-nascido

2. Hipertensão Pulmonar Venosa

2.1 Cardiopatias esquerdas

2.2 Valvulopatias esquerdas

3. Hipertensão pulmonar associada a pneumopatias e/ou hipoxemia

3.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

3.2 Pneumopatia intersticial

3.3 Distúrbios Respiratórios do sono

3.4 Hipoventilação alveolar

3.5 Exposição crônica a alta altitude

3.6 Anomalias no desenvolvimento

4. A hipertensão pulmonar causada por doença trombotica ou embólica crônica

4.1 Obstrução tromboembólica das artérias pulmonares proximais

4.2 Obstrução das artérias pulmonares distais

4.3 Embolia pulmonar não trombotica

5. Multifatorial

(a) Esquistossomose

(b) Sarcoidose

(c) Histiocitose X

(d) Outros

Figura 2. Classificação Clínica de Veneza, 2003. Adaptado de Simonneau et al., 2009.

Classificação Clínica de Dana Point, 2008

1. Hipertensão arterial primária

1.1 Idiopática

1.2 Hereditária

(a) BMPR2

(b) ALK-1

(c) Desconhecido

1.3 Induzida por drogas ou toxinas

1.4 Relacionada com

(a) Doença do tecido conjuntivo

(b) Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

- (c) Hipertensão Portal
- (d) Cardiopatia congénita
- (e) Esquistossomose
- (g) Anemia hemolítica crónica
- 1.5 Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-nascido
- 2. Hipertensão pulmonar causada por doenças do coração esquerdo
 - 2.1 Disfunção sistólica
 - 2.2 Disfunção diastólica
 - 2.3 Doença Valvular
- 3. Hipertensão pulmonar associada a pneumopatias e/ou hipoxia
 - 3.1 Doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)
 - 3.2 Pneumopatia intersticial
 - 3.3 Doenças pulmonares obstrutivas e/ou restritivas
 - 3.4 Distúrbios Respiratórios do sono
 - 3.5 Hipoventilação alveolar
 - 3.5 Exposição crónica a alta altitude
 - 3.6 Anomalias no desenvolvimento
- 4. Tromboembolismo pulmonar crónico hipertensivo
- 5. Multifatorial
 - 5.1 Desordens hematológicas
 - 5.2 Desordens sistémicas
 - 5.3 Desordens metabólicas
 - 5.4 Outras

Figura 3. Classificação Clínica de Dana Point, 2008. Adaptado de Simonneau et al., 2009.

2.2. Classificação funcional da Hipertensão Pulmonar

Em 1998, a Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs uma classificação para a Hipertensão Pulmonar baseada em 4 classes funcionais (Tabela 1). Estas descrevem o estado de progressão da doença e a limitação funcional através de estudos hemodinâmicos, sintomatologia e testes específicos, que traduzem o prognóstico da doença. (Reis et al., 2010)

As classes I e II apresentam pouca ou nenhuma limitação à atividade física. A primeira não causa qualquer sintoma mesmo após esforços, enquanto na segunda se verifica fadiga, dor torácica, dispneia e pré-síncope após exercício. (Reis et al., 2010)

A classe III, apesar de assintomática em repouso, apresenta uma importante limitação a esforços e uma presença acentuada de sintomas. A classe IV é incapacitante, com sintomas em repouso e presença de falência ventricular direita. (Reis et al., 2010)

Tabela 1. Classificação funcional baseada na *New York Heart Association*. Adaptado de Galiè et al., 2016

Classe Funcional	Definição
Classe I	Doentes com HP sem limitação na atividade física; Exercício não provoca sintomas.
Classe II	Ausência de sintomas em repouso; Aparecimento de dispneia, cansaço, dor torácica e síncope após esforço físico.
Classe III	Doentes com HP e limitação elevada na atividade física; Ausência de sintomas em repouso; Aparecimento de dispneia, cansaço, dor torácica e síncope após esforço menores.
Classe IV	Doentes com HP e incapazes de realizar qualquer atividade sem sintomas; Sintomas em repouso; Sinais de insuficiência cardíaca direita.

2.3. Diagnóstico

O diagnóstico da Hipertensão Pulmonar pode ser dividido em quatro fases, com o objetivo de descrever a etiologia da doença, a gravidade funcional/hemodinâmica e possíveis causas. Na primeira fase surge uma suspeita clínica por análise dos sintomas, seguem-se os exames físicos que confirmem o diagnóstico, a identificação das causas prováveis e, por fim, a avaliação e classificação da HP (Figura 4). (Badesch et al., 2009; Galiè et al., 2016)

A avaliação clínica da HP é um fator fundamental na análise da doença. Os sintomas iniciais podem ser ligeiros e comuns a outras patologias, sendo facilmente confundíveis, levando a um diagnóstico tardio e, conseqüentemente, à identificação da doença num período em que esta já tenha progredido. (Gaine & Rubin, 1998; Reis et al., 2010)

Os sintomas iniciais mais comuns são geralmente induzidos por esforço e incluem a capacidade de exercício limitada, fadiga, fraqueza e dispnéia, sendo este último o sintoma mais precoce. Mais incomum é o aparecimento de tosse seca, náuseas ou vômitos após o exercício. (Galiè et al., 2016; Rich et al., 1987) Em casos mais avançados, e quando a insuficiência cardíaca direita já está instalada, pode verificar-se hipoxemia, dor torácica, tonturas, presença de sintomas em repouso e síncope (marcador de gravidade da doença). Quando o doente entra num estado de falência ventricular ocorre edema do tornozelo, distensão abdominal e extremidades frias. (Farber & Loscalzo, 2004; Piazza & Goldhaber, 2006; Rich et al., 1987; Rubin, 1997; Runo & Loyd, 2003; Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2005)

Como tal, a hipótese de Hipertensão Pulmonar deve ser posta em todos os doentes que apresentem qualquer um dos sintomas descritos, principalmente na ausência de doença cardio-respiratória. (Galiè et al., 2016; Reis et al., 2010)

A identificação é feita recorrendo a exames não-invasivos, como a radiografia (Rx) de tórax, eletrocardiograma (ECG) e ressonância magnética (RNM). Estes exames permitem a análise dos batimentos cardíacos e a visualização das artérias pulmonares e da sua dilatação, sendo que 80 a 90% dos casos de HP demonstram anormalidades. Apesar de serem exames de baixa sensibilidade, estão altamente disponíveis a baixo custo, tendo um papel importante no diagnóstico. (Gaine & Rubin, 1998; Heit et al., 2005; Horlander, Mannino, & Leeper, 2003; Piazza & Goldhaber, 2006)

Após identificação da HP é necessário a confirmação da presença da doença por Cateterismo Cardíaco Direito (CCD). O CCD é um exame invasivo, que permite a visualização direta da artéria pulmonar e do ventrículo direito, fornecendo um conjunto importante de parâmetros hemodinâmicos e visuais essenciais para a definição da gravidade, do prognóstico e abordagem terapêutica à doença. (Pengo et al., 2004) O CCD deve ser complementado com um teste de vasoreatividade, no qual se utilizam substâncias vasodilatadoras, como o óxido nítrico (NO) inalado, o epoprostenol e a adenosina

intravenosa (IV), a fim de verificar as alterações na PAPm. Considera-se o teste da vasoretividade positivo quando há uma queda da PAPm superior a 10mmHg ou valores absolutos inferiores a 40mmHg, sem diminuição do débito cardíaco. (Heit et al., 2005; Pengo et al., 2004; Reis et al., 2010)

A procura de uma causa subjacente implica a realização de vários exames, entre eles testes da função arterial, gasometria arterial, cintilografia pulmonar de perfusão/ventilação, tomografia computadorizada de alta definição, ecografia abdominal, ecocardiograma, ecocardiograma com doppler e testes genéticos. Se todos os exames complementares se mostrarem negativos estamos perante uma Hipertensão Pulmonar Idiopática. (Galiè et al., 2016; Hoette et al., 2010)

A quarta fase, avaliação e classificação da HP, consiste em testes que funcionam como marcadores de prognóstico da doença. São realizados após confirmação da HP e ao longo do tempo, como marcadores de resposta terapêutica, correspondem aos testes da marcha ou capacidade de esforço, testes hemodinâmicos e novamente o teste da vasoretividade. O teste da marcha resume-se numa caminhada de 6 minutos e atribui-se um prognóstico superior se durante este período se caminhar mais de 332 metros. Os testes hemodinâmicos devem indicar um aumento da pressão média do átrio direito superior a 12mm Hg e na artéria pulmonar superior a 65 mm Hg. Uma resposta positiva no teste da vasoretividade é também indicador de melhor prognóstico. (Badesch et al., 2009; Piazza & Goldhaber, 2006; Reis et al., 2010)

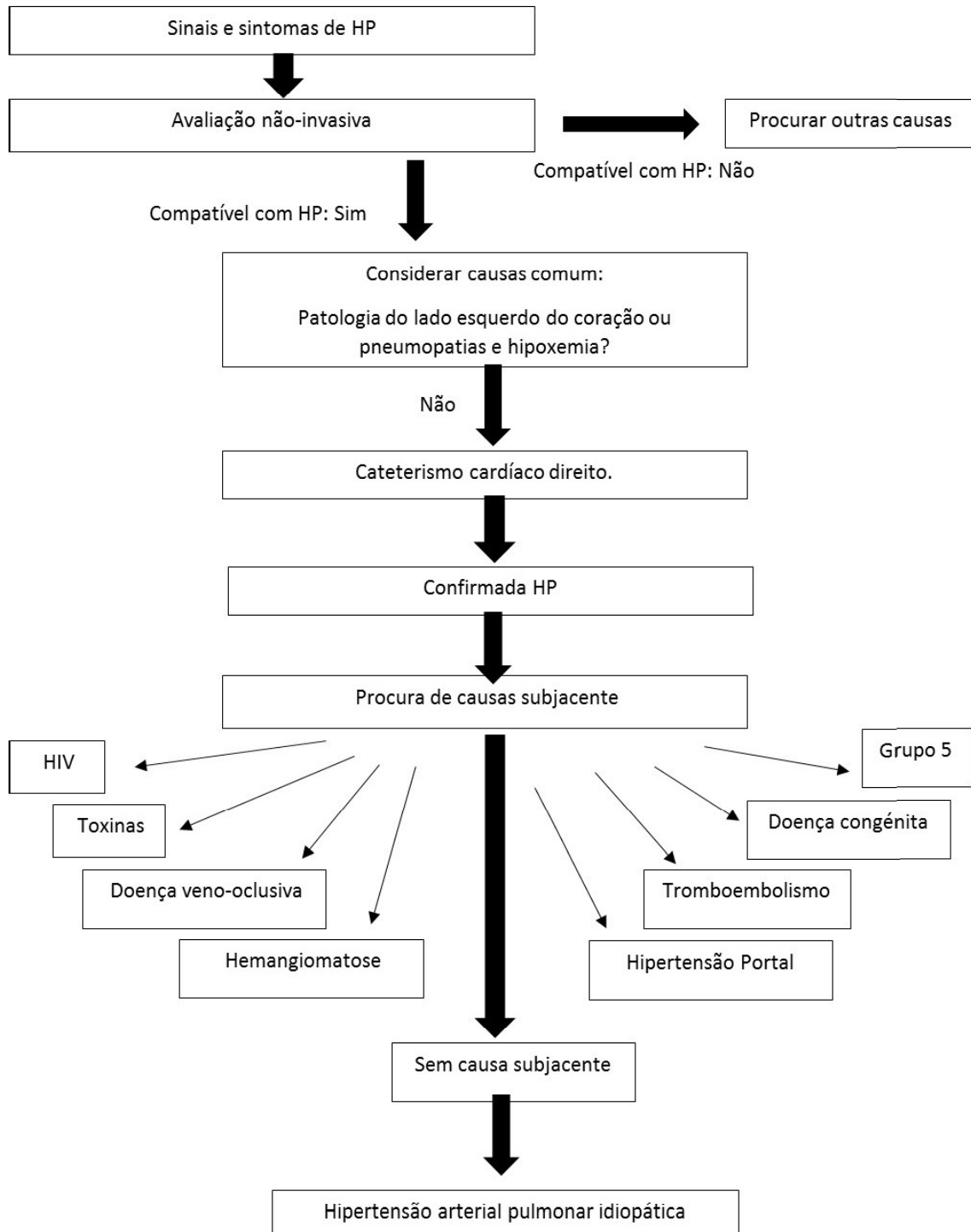


Figura 4. Algoritmo de diagnóstico da hipertensão pulmonar (HP).

Galiè et al., 2009 e Hoette et al., 2010.

3. Tratamento da Hipertensão Pulmonar Idiopática

Como doença rara, a HAPi apresenta características comuns a este grupo de doenças: sem cura, conhecimentos científicos deficitários, diagnóstico precoce muito difícil, rede de cuidados de saúde própria, diminuição da qualidade de vida e redução da esperança média de vida, sofrimento para família e para o próprio doente, tratamento inespecífico e sem impacto na mortalidade e elevados custos para o Sistema Nacional de Saúde (SNS). (Direção Geral da Saúde, 2008; Direção-Geral da Saúde, 2012b)

Apesar dos avanços nos conhecimentos da doença, nomeadamente sobre os mecanismos de lesão vascular e a descoberta de novos fármacos, ainda não existe um fármaco ideal e a taxa de mortalidade permanece elevada. O prognóstico da doença depende em grande parte do estadio e gravidade aquando do diagnóstico inicial, mas sobretudo da qualidade da gestão clínica e do sucesso da implementação terapêutica. (Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, n.d; Oliveira et al., 2005; Reis et al., 2010; Taichman et al., 2014)

A abordagem terapêutica constitui, atualmente, um enorme desafio. O desconhecimento de qual o processo patológico de base exato conduziu ao desenvolvimento de diferentes alternativas terapêuticas que atuam nas várias vias que se pensa que, por estarem desreguladas, condicionam esta patologia. A disponibilidade de diferentes terapias, o fato de não serem curativas, os elevados custos e a falta de conhecimento sobre qual é o fármaco mais indicado encontram-se entre alguns dos fatores que tornam o tratamento cada vez mais complexo. (Borrie et al., 2011)

As decisões terapêuticas devem ter em conta a gravidade da doença, o estado inicial e a classe funcional, a existência de comorbilidades, o perfil de efeitos adversos e a resposta terapêutica. O objetivo é aliviar sintomas, melhorar a tolerância ao esforço, aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida global dos doentes com HAPi. (Oliveira et al., 2005; Tran et al., 2015)

A estratégia terapêutica incide em três componentes major - medidas gerais, terapia de suporte e terapias específicas, de forma a diminuir a pressão arterial pulmonar e o risco de insuficiência cardíaca direita. (Direção-Geral da Saúde, 2012a; Oliveira et al., 2005)

Na Europa, apenas cada 15 a 52 casos de HAP por milhão de habitantes tem indicação para tratamento. (Corrêa & Mancuzo, 2015; Direção-Geral da Saúde, 2012b)

3.1. Medidas gerais

As medidas gerais (Tabela 2) representam um conjunto de ações e estratégias que limitam o impacto nocivo de fatores externos no percurso da doença. Incluem alteração nos hábitos do doente, aceitação pessoal e familiar, avaliações periódicas e outras orientações que visam promover conforto e melhora clínica. (Galiè et al., 2016; Reis et al., 2010)

O exercício físico é um fator determinante no aparecimento de sintomatologia. Qualquer esforço que leve a sintomas graves (dor torácica e síncope) e mal-estar deve ser suspenso. A reabilitação física é um processo demorado, que deve progredir em paralelo com as melhoras clínicas, e que exclui exercícios, como levantar pesos e arrastar objetos pesados, que aumentam a pressão intratorácica e o trabalho cardíaco. (Direção-Geral da Saúde, 2012a; Galiè et al., 2016; Hoette et al., 2010; Reis et al., 2010)

Outra recomendação que é feita refere-se aos doentes que realizam cirurgia eletiva, e diz que estes devem receber preferencialmente anestesia epidural. (Direção-Geral da Saúde, 2012a)

A hipoxemia é um potente vasoconstritor e a hipoxemia noturna é comum na HAPi levando ao seu agravamento, pelo que a saturação de oxigénio (SaO₂) no sangue deve ser igual ou superior a 90%. (Borrie et al., 2011; Reis et al., 2010) Embora não existam dados que demostrem benefícios a longo prazo, a administração externa de oxigénio (O₂) deve ser considerada sempre que provoque melhora na sintomatologia, na dessaturação durante o exercício e quando os valores de SaO₂ sejam inferiores a 88% ou iguais a 89% na presença de edema secundário e *Cor Pulmonale*. (Hoette et al., 2010; Portaria SAS/MS nº35, 2014) Em caso de viagem, se for uma viagem de avião ou se o destino for um lugar com altitude de 1500 a 2000 metros deve recorrer-se à suplementação de O₂, principalmente em CF III ou IV, e o doente deve fazer-se acompanhar de uma guia médica que explique a doença do qual é portador. (Hoette et al., 2010; Reis et al., 2010; Sitbon et al., 2005)

A deficiência em ferro concomitante à HAPi pode levar a exacerbação dos sintomas e à diminuição da capacidade de exercício, pelo que quando existem suspeitas da doença deve proceder-se ao despiste de anemia e monitorização de ferro. Quando é necessário suplementação e a administração oral de ferro for dificultada, deve optar-se por administração intravenosa (IV). (Galiè et al., 2016)

A taxa de morbilidade e mortalidade elevada da HAPi é uma questão crítica da doença que pode ser intensificada pela presença de infeções, com agravamento das funções cardíaca e respiratória. A elevada suscetibilidade à pneumonia e a patologias respiratórias tornam estes doentes candidatos à vacinação anual anti-influenza e antipneumocócica. Nas crianças acrescenta-se a profilaxia da infeção pelo Vírus Sincicial Respiratório. (Direção-Geral da Saúde, 2012a; Galiè et al., 2016; Hoette et al., 2010; Reis et al., 2010; Sitbon et al., 2005)

Apesar das melhorias que têm surgido ao longo dos anos a gravidez permanece contraindicada, sendo que é responsável por cerca de 30-50% das mortes maternas. As doentes do sexo feminino devem receber instruções sobre qual o método contraceptivo a adotar. Os métodos de barreira apesar de seguros nem sempre são 100% eficazes; os contraceptivos orais contendo estrogénios devem ser evitados por aumento do risco de tromboembolismo venoso (TEV); as formulações apenas com progesterona são bem toleradas e evitam os riscos associados aos estrogénios, sendo uma opção de 1ª escolha; o dispositivo intra-uterino é eficaz mas pode desencadear crises vaso-vagais mal toleradas nestas mulheres. (Galiè et al., 2016; Hoette et al., 2010; Reis et al., 2010; Sitbon et al., 2005)

Em caso de gravidez, a mãe deve ser alertada para os riscos subjacentes e a hipótese de aborto deve ser ponderada. Se a gravidez avançar deve ser acompanhada e a terapêutica revista, uma vez que os antagonistas dos recetores da endotelina são teratogénicos. (Sitbon et al., 2005)

Um estudo realizado nos Estados Unidos num período de três anos, no qual participaram 13 centros, relataram num total de 26 gestações, 3 mortes, 8 abortos, dos quais 6 foram induzidos, uma mulher desenvolveu insuficiência cardíaca e as restantes gestações foram bem-sucedidas com neonatos saudáveis. (Galiè et al., 2016)

O facto de ser uma doença crónica, progressiva e sem cura faz com que a HAPi tenha um impacto psicológico, emocional e social elevado tanto nos doentes como nos

familiares, podendo levar a ansiedade e depressão que limitam a vida do doente. O doente deve ser acompanhado e encaminhado para centros de psicologia, psiquiatria e grupos de apoio psicossocial. Se necessário, poderá ser acompanhado pelos serviços paliativos hospitalares. (Direção-Geral da Saúde, 2012a; Galiè et al., 2016; Reis et al., 2010)

Tabela 2. Recomendações para utilização de medidas gerais. Adaptado de Galiè et al., 2016

Recomendações para utilização de medidas gerais		
Recomendação	Classe^a	Nível^b
É recomendado que as doentes com HAP evitem a gravidez.	I	C
É recomendada a imunização contra as infeções por influenza e pneumococos.	I	C
Deve ser considerada reabilitação física supervisionada em doentes sem atividade física e sob terapêutica médica.	Ila	B
Não está recomendada uma atividade física excessiva que agrave a sintomatologia dos doentes com HAP.	III	C
Nos doentes com CF III ou IV, e naqueles cuja pressão de O ₂ no sangue arterial seja consistentemente inferior a 60 mm Hg, deve ser considerada a administração suplementar de O ₂ em viagens aéreas.	Ila	C
Deve ser utilizada, sempre que possível, anestesia epidural em vez de anestesia geral, em cirurgias eletivas.	Ila	C
Deve ser recomendado apoio psicossocial em doentes com HAP	I	C

HAP = Hipertensão arterial pulmonar; CF = Classe funcional; O₂ = oxigénio
a = Classe de recomendação (Anexo 1); b = Nível de evidência (Anexo 2)

O aconselhamento genético deve ser disponibilizado ao doente através de uma equipa multidisciplinar especializada que engloba médicos, psicólogos e geneticistas. Permite ao doente conhecer a existência de mutação, qual o risco de passagem à descendência e as opções reprodutíveis disponíveis (exemplo, doação de gametas). Pensa-se que 10% dos casos de HAPi apresentem pré-disponibilidade genética. (Galiè et al., 2016; Oliveira et al., 2005)

Ainda nas medidas gerais, todos os doentes devem ser avaliados em centros especializados numa fase inicial de forma a definir o seu estado de gravidade e classe funcional e periodicamente para monitorização terapêutica. É esta avaliação que vai orientar as decisões terapêuticas, prevenir complicações tanto do tratamento como da doença, detetar agravamento clínico e analisar a necessidade de alterações. (Galiè et al., 2016; Reis et al., 2010)

Os centros especializados são centros de apoio e tratamento com capacidade para diagnóstico e seguimento em ambulatório de doentes com HAPi. São constituídos por uma equipa especializada de enfermeiros e médicos cardiologistas, pneumologistas, de medicina interna e cardiologia pulmonar, que asseguram o serviço durante 24 horas diárias. (Direção-Geral da Saúde, 2012b) Em Portugal localizam-se no Centro Hospitalar de São João, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Hospital Garcia de Horta e no Centro Hospitalar de Lisboa Norte. Estes centros podem ser articulados com os centros hospitalares de residência no que diz respeito à administração e dispensa da terapêutica definida. (Despacho nº3851/2014, 2014)

A avaliação consiste numa análise completa, uma vez que não existe uma só variável que forneça informações suficientes, e engloba a análise de comorbilidades, sexo, idade, sinais de insuficiência cardíaca direita, realização de ecocardiogramas, radiografia de tórax, estudos hemodinâmicos, teste da marcha de 6 minutos, avaliação dos gases sanguíneos arteriais, cateterismo cardíaco direito e teste da vasoreatividade. (Direção-Geral da Saúde, 2012b; Galiè et al., 2016)

A monitorização (Tabela 3) é feita numa avaliação periódica de 3 em 3 meses, com exceção da radiografia de tórax, do ecocardiograma e hemograma que devem ser repetidos a cada 6 meses. O cateterismo cardíaco é repetido aos 3 meses, 6 meses e depois anualmente. (Reis et al., 2010; Portaria SAS/MS nº35, 2014)

Tabela 3. Monotorização em centros de referência de HAPi. Adaptado de Reis et al., 2010

Monotorização	
Parâmetros	Periodicidade
Classe Funcional	Aos 3 meses e depois de 3 em 3
Teste da marcha de 6 minutos	Aos 3 meses e depois de 3 em 3
Hemograma	De 6 em 6 meses
Radiografia de tórax e ECG	De 6 em 6 meses
Enzimas hepáticas (nos ARE)	Mensal
Ecocardiograma	De 6 em 6 ou 12 em 12 meses
Cateterismo cardíaco direito	Inicial, aos 3 a 6 meses e depois anualmente

Após avaliação reavalia-se a classe funcional da HAPi de cada doente, valoriza-se a gravidade (tabela 4) e atualiza-se o prognóstico (tabela 5). Estes dois últimos determinam as alternativas terapêuticas a selecionar, a sua eficácia e condicionam o seu seguimento. (Galiè et al., 2016; Reis et al., 2010; Portaria SAS/MS nº35, 2014)

Tabela 4. Estado de gravidade. Adaptado de Reis et al., 2010 e Portaria SAS/MS nº35, 2014.

Estado de gravidade	Descrição	Decisão terapêutica
Estável e satisfatório	Sem sinais de insuficiência ventricular direita; teste da marcha de 6 minutos superior a 400-500 metros; Ausência de síncope.	Sinais de bom prognóstico; Manter terapêutica.
Estável mas não satisfatório	Estável mas sem atingir sinais de melhora clinica	Aumentar dose ou combinar fármacos.
Instável e em deteiorização	Presença de insuficiência cardíaca direita; Teste da marcha inferior a 300-400 metros; Piora na sintomatologia.	Sinais de mau prognóstico; Alterar terapêutica.

Tabela 5. Classificação de prognóstico. Adaptado de Reis et al., 2010

Bom prognóstico		Mau prognóstico
Não	Evidência de Insuficiência cardíaca direita	Sim
Não	Síncope	Sim
Lenta	Deteorização clínica	Rápida
Mais que 400 metros	Teste da marcha de 6 minutos	Menos que 250 metros
Inferior a 8 mm Hg	Pressão arterial diastólica	Superior a 12 mm Hg

3.2. Terapia de suporte

A terapia de suporte (Tabela 6) é importante como adjuvante da terapêutica; funciona como prevenção e tratamento de complicações ou fatores agravantes da HAPi. Inclui diuréticos, anticoagulantes orais e a digoxina. (Taichman et al., 2014; Tran et al., 2015)

Os diuréticos, como a furosemida e a espironolactona, têm um papel fundamental em caso de insuficiência cardíaca direita descompensada (ICDD) e HAPi com sinais de falência ventricular direita que levam a um aumento da retenção de líquidos e sais. Esta retenção origina um aumento do volume sanguíneo e conseqüentemente um aumento da pressão. Os diuréticos vão estimular a eliminação de fluidos e sais pelo organismo, contrariando o mecanismo acima descrito. (Direção-Geral da Saúde, 2012a; Galiè et al., 2016)

Apesar de não haver estudos concretos que demonstrem a eficácia dos diuréticos na HAPi, a experiência clínica demonstra benefícios da sua utilização em casos de retenção de líquidos por ICDD, falência ventricular, ascite, congestão hepática e edema periférico. Deve ser feita uma monitorizar regular da função renal e ionograma para prevenir hipocaliemia e os efeitos da diminuição do volume intravascular, de forma a evitar hiperviscosidade sanguínea, alcalose metabólica e insuficiência pré-renal. (Direção-Geral da Saúde, 2012a; Galiè et al., 2016; Hoette et al., 2010; Portaria SAS/MS nº35, 2014)

Doentes com HAPi têm elevado risco de episódios tromboembólicos devido à baixa reserva cardíaca, eritrocitose secundária a hipoxémia, diminuição da atividade física e implementação de cateteres vasculares (CF IV), que podem ser graves. Não existem estudos que comprovem o risco e a eficácia da sua utilização na HAPi, contudo está recomendada a utilização da varfarina nesta doença, para controlo do INR entre 1,5 e 2, prevenindo-se o tromboembolismo. Doentes hepáticos devem ter uma especial atenção devido ao risco aumentado de hemorragia. (Direção-Geral da Saúde, 2012a; Galiè et al., 2016; Hoette et al., 2010; Reis et al., 2010)

A Digoxina é utilizada na disfunção ventricular direita, ou para controlo de taquiarritmias supraventriculares, devido ao seu efeito cronotópico negativo. O seu uso é ainda controverso e deve ser monitorizada devido ao risco de intoxicação digitálica. (Direção-Geral da Saúde, 2012a; Galiè et al., 2016; Gheorghide, Adams, & Colucci, 2004; Reis et al., 2010)

Tabela 6. Recomendações gerais para utilização de Terapias de Suporte. Adaptado de Galiè et al., 2016

Recomendações para utilização de terapias de suporte		
Recomendação	Classe^a	Nível^b
Diuréticos indicados em doentes com HAP com sinais de insuficiência do ventrículo direito e sobrecarga hídrica.	I	C
Anticoagulação oral deve ser considerada em doentes com HAPi, HAP hereditária e HAP devida à utilização de anorexígenos.	I	C
Anticoagulação oral deve ser considerada em doentes com HAPi devido ao risco alto de tromboembolismo	IIa	C
Digoxina pode ser considerada em doentes com HAP que desenvolvem taquiarritmias auriculares, para diminuir a frequência ventricular	IIb	C

HAP = Hipertensão arterial pulmonar; HAPi = Hipertensão arterial pulmonar idiopática

a = Classe de recomendação (Anexo 1)

b = Nível de evidência (Anexo 1)

3.3. Terapia específica

A terapia específica corresponde aos fármacos que se utilizam diariamente como tentativa de travar a progressão da doença. São medicamentos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) apenas para o tratamento da HAP (Grupo 1 de Dana), disponíveis nos centros especializados, e que têm como objetivo alcançar uma classe de risco (Classe funcional) mais baixa. Isto é, melhorar a capacidade de exercício, a qualidade de vida e diminuir o risco de mortalidade. (Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, n.d.; Galiè et al., 2016; Taichman et al., 2014)

Neste grupo podemos definir duas classes: os Bloqueadores da entrada de cálcio (BEC) e os fármacos vasodilatadores específicos dos quais fazem parte os Antagonistas dos recetores da endotelina (ARE), os Prostanóides e os Inibidores da fosfodiesterase-5. (Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, n.d.; Poland et al., 2004; Porta & Steinhorn, 2012; Taichman et al., 2014)

3.3.1. Bloqueadores da entrada de cálcio

Os BCC inibem o influxo de cálcio (Ca) na célula muscular lisa e miocárdio, por bloqueio competitivo com o Ca que se liga aos canais lentos voltagem dependentes, tendo efeitos a nível cardíaco e a nível vascular. A nível vascular vão impedir a despolarização do músculo liso das artérias resultado em vasodilatação, diminuição da resistência vascular e conseqüentemente diminuição da pressão arterial. (Elliott & Ram, 2011; Oigman & Fritsch, 1998; Oliveira et al., 2005).

A utilização dos BCC está condicionada na HAPi pela resposta ao Teste da vasoreatividade aguda (TVRA). Um TVRA positivo é indicativo para início destes fármacos, pelo contrário se o teste for negativo o seu uso é contraindicado, podendo surgir efeitos adversos graves, como edema periférico e hipotensão grave. (Direção-Geral da Saúde, 2012a; Galiè et al., 2016; Hoette et al., 2010; Oliveira et al., 2005; Reis et al., 2010)

Desta classe apenas três fármacos estão disponíveis para utilização na HAPi e a seleção depende da frequência cardíaca: em casos de taquicardia utiliza-se o diltiazem e em bradicardias a nifedipina ou a amlodipina. (Galiè et al., 2016; Hoette et al., 2010; Reis et al., 2010)

As doses devem ser tituladas gradualmente, de acordo com a tolerância do doente, e são mais altas que as prescritas para a hipertensão arterial sistêmica. O diltiazem inicia-se com uma dose de 240 mg que se aumenta progressivamente até uma dose máxima de 720 mg diárias, a nifedipina possui dosagens entre o intervalo 240 a 720 mg diárias e a amlodipina de 5 a 20 mg diárias. (Galiè et al., 2016; Hoette et al., 2010; Reis et al., 2010)

Após 3 a 4 meses do início da terapêutica é necessária monitorização, com medição da pressão arterial, frequência cardíaca, saturação de oxigênio e efeitos adversos. Caso não se verifique melhoria hemodinâmica ou passagem a CF I ou II, com a administração em monoterapia de BCC, acrescenta-se à terapêutica fármacos vasoativos específicos. (Galiè et al., 2016; Reis et al., 2010)

Os efeitos adversos dos BCC incluem edema, cefaleias, náuseas e vômitos, rubor, bradicardia e tonturas, mais raramente podem acontecer casos de hipotensão sistêmica principalmente em doses não toleradas pelos doentes. (Hoette et al., 2010; Portaria SAS/MS nº35, 2014)

3.3.2. Antagonistas dos Recetores da Endotelina 1 (ARE)

A Endotelina 1 é um potente vasoconstritor endógeno, produzido pelas células endoteliais e células musculares lisas vasculares e tem um papel fundamental na manutenção do tônus e funcionamento vascular. Ativa-se através da sua ligação a dois tipos de recetores, ET_A e ET_B. A ligação ao recetor ET_A promove vasoconstrição e a ligação ao ET_B promove a remoção da endotelina da circulação favorecendo a vasodilatação (Figura 4). (Direção-Geral da Saúde, 2012a; Galiè et al., 2016; Hoette et al., 2010; Porta & Steinhorm, 2012; Reis et al., 2010)

A endotelina-1 é essencial para o funcionamento do organismo, nomeadamente para controle da atividade dos vasos sanguíneos e, em condições normais, os seus níveis

são baixos. No entanto, em determinados processos patológicos os seus níveis elevam-se significativamente e correlacionam-se com a gravidade e prognóstico da doença, originando fibrose, hipertrofia e proliferação celular, inflamação e vasoconstrição. (Rang et al., 2007; Reis et al., 2010)

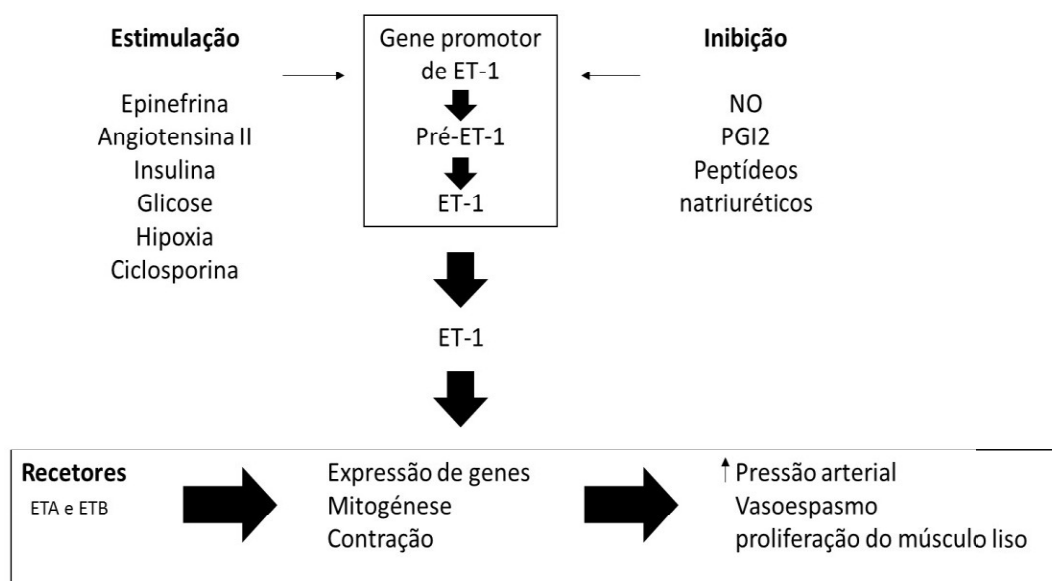


Figura 5. Síntese, ações e efeitos da endotelina-1. Adaptado de Rang, Ritter, Flower, & Henderson, 2007. ET-1= Endotelina 1; PGI2= Prostaciclina; ET_A e ET_B= Recetores da Endotelina

Desta classe fazem parte o bosentano, o sitaxsentano, o ambrisentano e o macicentano (Tabela 7) que bloqueiam a ação da endotelina-1 pela ligação aos recetores, antagonismo simples ET_A ou antagonismo duplo ET_A e ET_B. (Taichman et al., 2014; Tran et al., 2015)

O bosentano (Tracleer® e Stayveer®), primeiro fármaco do grupo a surgir no mercado, é um antagonista não seletivo dos recetores ET_A e ET_B, administrado oralmente nas seguintes dosagens: 62.5 mg/ 2xdia durante as primeiras 4 semanas, passando posteriormente a 125 mg/ 2xdia. É aprovado para utilização em adultos e pediatria a partir dos 2 anos de idade (European Medicines Agency, 2013; Reis et al., 2010; Portaria SAS/MS nº35, 2014)

Os efeitos adversos englobam alteração das transaminases hepáticas dose dependente (requerendo monitorização hepática), nasofaringite, rubor, edema periférico, fadiga e dispepsia. (Direção-Geral da Saúde, 2012a; Reis et al., 2010; Portaria SAS/MS

nº35, 2014) O bosentano interfere com a varfarina, por metabolização no CYP 450 (é necessário monitorizar o INR), e com os contraceptivos orais, diminuindo a sua ação. (Reis et al., 2010; Portaria SAS/MS nº35, 2014)

Estudos efetuados demonstram a sua eficácia por melhoria hemodinâmica, da capacidade de exercício, da classe funcional e do tempo para o agravamento clínico. No entanto, estes estudos demonstraram a ausência de impacto significativo na mortalidade da doença. (Direção-Geral da Saúde, 2012a)

Foram realizados 4 estudos duplamente-cegos, controlados com placebo, cujo objetivo era verificar diferenças no teste da marcha de 6 minutos. Os dois primeiros estudos analisaram um total de 245 adultos com HAP em classe funcional III e IV e concluíram que, passadas 16 semanas, doentes a fazer bosentano caminharam uma distância 44 metros superior aos doentes a fazer placebo. O terceiro estudo obteve as mesmas conclusões, melhoria no teste da marcha de 6 minutos, e analisou 54 adultos com HAP em CF III associada a defeitos cardiogénicos. O último estudo analisou 185 adultos em CF II e analisou, além do teste da marcha, a resistência ao fluxo sanguíneo. Os resultados indicaram que a distância percorrida foi igual nos dois grupos, no entanto a resistência ao fluxo diminuiu-o cerca de 23% com o bosentano. (European Medicines Agency, 2013; Taichman et al., 2014)

O sitaxsentano é um antagonista seletivo do recetor ET_A , atualmente não comercializado em Portugal. Possui características semelhantes ao bosentano, principalmente no que refere aos efeitos adversos e interações. Provoca alteração significativa dos níveis de anticoagulantes, o que exige monitorização por risco de prolongamento do tempo de coagulação. (Hoette et al., 2010; Reis et al., 2010)

O ambrisentano (Volibris®) é um antagonista seletivo preferencial do recetor ET_A , isto é tem capacidade de se ligar aos dois recetores, ET_A e ET_B , mas com maior afinidade para o ET_A . É administrado oralmente em doses iniciais de 5 mg/ dia. Esta dose é depois aumentada gradualmente até uma dose máxima de 10 mg/ dia. (European Medicines Agency, 2016; Reis et al., 2010; Portaria SAS/MS nº35, 2014)

É geralmente bem tolerado, com menos efeitos adversos e interações que o bosentano. Pode provocar cefaleias, congestão nasal e diminuição da hemoglobina (Hb), sendo aconselhável a realização de hemogramas frequentes. As alterações hepáticas,

apesar de menos significativas, continuam a requerer monotorização. (Porta & Steinhorm, 2012; Portaria SAS/MS nº35, 2014; Taichman et al., 2014)

Foram realizados 2 estudos duplamente-cegos, ARIES-1 e ARIES-2, que incluíram 394 adultos com HAP, a maioria em CF II e III. Neste estudo foram usadas 3 doses diferentes de ambrisentano (2,5 mg, 5 mg e 10 mg) e analisou-se a sua eficácia no teste da marcha dos 6 minutos por comparação com placebo. Os resultados mostraram que os doentes que tomaram 5 mg de ambrisentano andaram cerca de mais 39 metros que os doentes a fazer placebo, e que doentes em classe funcional mais avançada obtiveram resultados melhores na maior dosagem. (European Medicines Agency, 2016; Taichman et al., 2014)

O macitentano (Opsumit®) é o fármaco mais recente desta classe e, tal como para o eprostenol os estudos demonstram melhoria significativa em relação à necessidade de transplante e à mortalidade. É um antagonista não seletivo administrado oralmente na dose de um comprimido de 10 mg diário. (Galiè et al., 2016)

Não apresenta efeitos adversos nem interações farmacológicas relevantes, com exceção de uma ligeira diminuição da hemoglobina. A ausência de hepatotoxicidade faz com que possa ser usado em doentes hepáticos. (Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, n.d.)

Tabela 7. Antagonistas dos recetores da endotelina disponíveis em Portugal. European Medicines Agency, 2013, 2016; Galiè et al., 2016; Hoette et al., 2010; Reis et al., 2010; Taichman et al., 2014

Antagonistas dos recetores da endotelina disponíveis em Portugal					
Fármaco	Classe Funcional	Posologia	Efeito adverso principal	CI	Interações
Bosentano	II e III	62.5 mg/ 2x dia durante 4 semanas depois 125 mg/ 2x dia	Hepatotoxicidade Teratogenicidade	Doentes hepáticos Grávidas	Varfarina Contracetivos orais Glibenclamida

Ambrisentano	II e III	5-10 mg/ dia	Menor Hepatotoxicidade Diminuição da Hb Retenção de líquidos	Alergia a soja Gravidez	Ciclosporina
Macicentano	II e III	10 mg/ dia	Ligeira diminuição da Hb	Gravidez	

CI = contraindicações; Hb = hemoglobina

3.3.3. Análogos da Prostaciclina

A prostaciclina (PGI₂) é um potente vasodilatador pulmonar, sintetizado predominante nas células endoteliais por ação da ciclooxigenase sobre o ácido araquidônico (Figura 5). A PGI₂ aumenta a conversão de Trifosfato de Adenosina (ATP) em Monofosfato cíclico de Adenosina (AMPC) e este último leva à diminuição de cálcio no interior da célula e conseqüentemente a vasodilatação. Intervêm ainda na agregação plaquetária, inibindo-a, e como antiproliferativo. (Dhillon, 2012; Dubois et al., 1998; Galiè et al., 2016; Porta & Steinhorn, 2012)

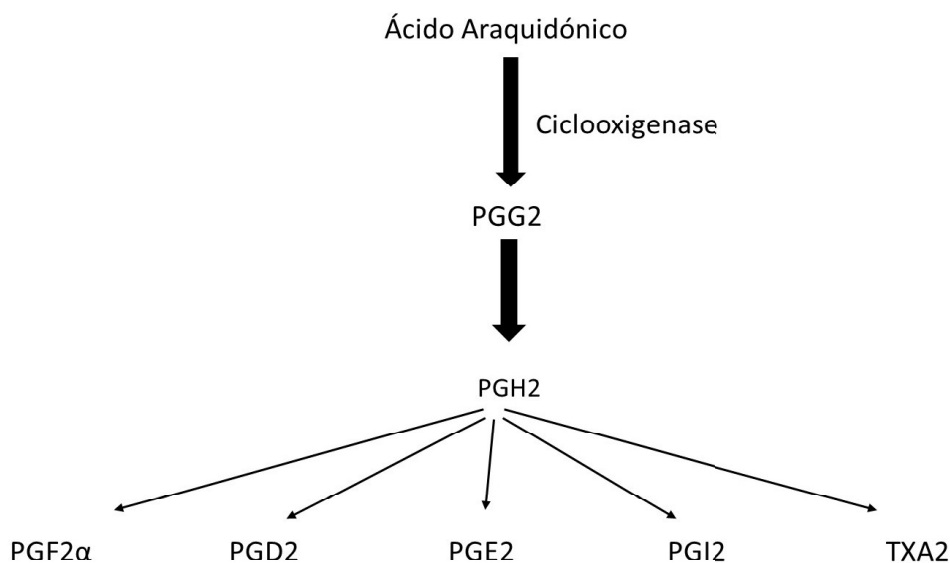


Figura 6. Conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas e outros eicosanóides pela ciclooxigenase (COX). Adaptado de Dubois et al., 1998

Na HAPi ocorre uma desregulação/diminuição dos níveis de prostaciclina, resultando em vasoconstrição, ativação plaquetária e proliferação das células endoteliais, aumentando o risco de eventos trombóticos na circulação pulmonar. (Galiè et al., 2016; Reis et al., 2010)

Os análogos da prostaciclina, primeira classe a ser aprovada na HAPi, são fármacos de primeira linha no tratamento de doença grave, que mimetizam a ação da PGI₂. Apesar de promissores e da sua grande efetividade apresentam inconvenientes como o facto de terem um elevado custo, a necessidade de administração em intervalos curtos e regulares e risco de infeções e complicações associada à administração (Hoette et al., 2010; Oliveira et al., 2005) Desta classe fazem parte o epoprostenol, o treprostinil, o iloprost e o beraprost (Tabela 8). (Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, n.d.; Galiè et al., 2016; Hoette et al., 2010; Reis et al., 2010; Taichman et al., 2014)

O epoprostenol (Veletri®) é uma prostaciclina sintética indicada no tratamento de doentes em CF IV, de semivida curta, 3 a 5 minutos, administrada de forma contínua por bomba de perfusão. A determinação da taxa de perfusão é calculada pelo procedimento de definição de dose de curta duração, no qual se perfunde 2 ng/Kg/min a cada 15 minutos até se conseguir o efeito benéfico máximo ou surjam eventos adversos dose dependentes relevantes. (Galiè et al., 2016; Hoette et al., 2010; Resumo das características do medicamento (RCM), 2013; Reis et al., 2010) Os efeitos adversos incluem dor na mandíbula, *rash*, alterações gastrointestinais, cefaleias e obstrução do cateter, infeção e possível sépsis. (Galiè et al., 2016; Hoette et al., 2010)

É o fármaco mais eficaz no tratamento da doença, quer nos adultos quer nas crianças, e o primeiro a apresentar estudos que demonstram uma melhoria significativa na redução da mortalidade. O abandono abrupto desta terapêutica pode levar a um efeito *rebound* com agravamento da doença ou até mesmo morte. (Direção-Geral da Saúde, 2012a; Galiè et al., 2016; Hoepfer, Markevych, Spiekerkoetter, Welte, & Niedermeyer, 2005; Reis et al., 2010)

Um estudo controlado, prospetivo e randomizado, realizado durante 12 semanas, no qual se avaliou o benefício do uso de epoprostenol em doentes a fazer terapia convencional ou de suporte, demonstrou um aumento de 315 metros para 362 metros nos doentes aos quais o epoprostenol foi adicionado, além de que no final das 12 semanas se

verificou melhorias significativas na frequência cardíaca e na regressão de classe funcional. (Gaine & Rubin, 1998; RCM, 2013; Reis et al., 2010; Taichman et al., 2014)

O treprostinil (Remodulin®) é um fármaco com semivida elevada, cerca de 4 horas, o que lhe confere a vantagem de poder ser administrado por perfusão subcutânea. Devido aos riscos associados à administração intravenosa contínua (obstrução do cateter, infeção e sepsis), a administração subcutânea é sempre a primeira a ser considerada. (Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, n.d.; RCM, 2014) A taxa de perfusão inicia-se a 1,25 ng/Kg/min e é ajustada todas as semanas. Nas primeiras quatro semanas de tratamento, a cada seis dias adiciona-se 1,25 ng/Kg/min à taxa inicial e partir da quinta semana vai-se adicionando semanalmente 2,5 ng/Kg/min até à eficácia adequada e tolerância aceitável. (RCM, 2014; Reis et al., 2010)

Os efeitos adversos englobam dor forte e inflamação no local de administração, que deve ser trocado a cada 3 dias, cefaleias e alterações gastrointestinais. (Direção-Geral da Saúde, 2012a; Galiè et al., 2016; Hoette et al., 2010)

O iloprost (Ventavis®) encontra-se disponível em Portugal para administração por nebulização em CF III. A administração é feita 6 a 9 vezes por dia por nebulizador dosimétrico, uma vez que possui tempo de semivida de apenas 20 min, sendo que a primeira inalação tem uma dosagem de 2.5 microgramas e as seguintes de 5 microgramas, se toleráveis. Em doentes hepáticos, a dose deve manter-se nos 2.5 microgramas, administrados num intervalo nunca inferior a 3 horas; se o doente não apresentar melhorias aumenta-se a dose para os 5 microgramas, sempre no mesmo intervalo. (European Medicines Agency, 2014b; Porta & Steinhorm, 2012; Reis et al., 2010; Portaria SAS/MS nº35, 2014)

A principal vantagem deste fármaco é o facto de atuar diretamente nas regiões ventiladas, favorecendo o seu papel vasodilatador nas artérias pulmonares. (Hoette et al., 2010) Os efeitos adversos incluem rubor, cefaleias, dor mandibular, tosse seca, dor e desconforto torácico, episódios hemorrágicos e eritema facial transitório. Está contraindicado em casos de edema pulmonar. (Direção-Geral da Saúde, 2012a; European Medicines Agency, 2014b; Galiè et al., 2016; Portaria SAS/MS nº35, 2014)

O beraprost é administrado oralmente, com efeitos adversos comuns ao grupo e não se encontra disponível em Portugal. (Hoette et al., 2010)

Tabela 8. Análogos da Prostaciclina disponíveis em Portugal.
 Direção-Geral da Saúde, 2012a; European Medicines Agency, 2014b; Galiè et al., 2016; Hoette et al., 2010

Análogos da Prostaciclina disponíveis em Portugal					
Fármaco	Classe Funcional	Posologia	Efeito adverso principal	CI	Interações
Epoprostenol	III e IV	Perfusão contínua	Efeito rebound Infecção do cateter	Edema pulmonar Gravidez	Digoxina AINEs
Treprostinil	III e IV	Perfusão contínua ou subcutânea	Dor e inflamação do local de administração Hemorragias	Doentes hepáticos Hemorragia ICD Gravidez	AINE Aspirina Hipericão Rifampicina Fenobarbital Carbamazepina Furosemida
Iloprost	III	Inalação: 2.5 – 5 microgramas/6 a 9x por dia	Tosse seca Dor mandibular Hemorragia Eritema facial	EAM Hemorragia ICD Gravidez	ACO AINE Aspirina

CI = Contraindicações, ICD = Insuficiência cardíaca descompensada, AINEs = anti-inflamatórios não esteroídicos; EAM = Enfarte agudo do miocárdio; ACO = Anticoagulantes orais;

3.3.4. Inibidores da Fosfodiesterase-5

Os inibidores da Fosfodiesterase-5 (IPDE-5) são usados na HAPi pela sua capacidade de prolongar a vasodilatação, através da via do óxido nítrico (NO) / monofosfato cíclica de guanosina (GMPC) (Figura 7). (Galiè et al., 2016) O óxido nítrico estimula a conversão de Guanosina trifosfato (GTP) em GMPC, aumentando a sua concentração e provocando relaxamento da musculatura lisa dos vasos por diminuição do cálcio intracelular, resultando em vasodilatação. O GMPC é depois removido por uma enzima, a Fosfodiesterase-5 (PDE-5), perdendo o seu efeito. (Dhillon, 2012; Galiè et al., 2016; Porta & Steinhorn, 2012; Rivero-Vilches, de Frutos, Rodríguez-Puyol, Rodríguez-Puyol, & Saura, 2001)

A PDE-5 é uma enzima reguladora, abundante no pulmão, que hidrolisa e inativa o GMPc regulando a sua concentração e o como tal o efeito vasodilatador do NO. (Porta & Steinhorm, 2012)

Os inibidores da Fosfodiesterase-5 vão bloquear a ação da PDE-5, impedindo a degradação do GMPc e prolongando a vasodilatação. (Dhillon, 2012; Hoette et al., 2010; Oliveira et al., 2005; Porta & Steinhorm, 2012; Reis et al., 2010)

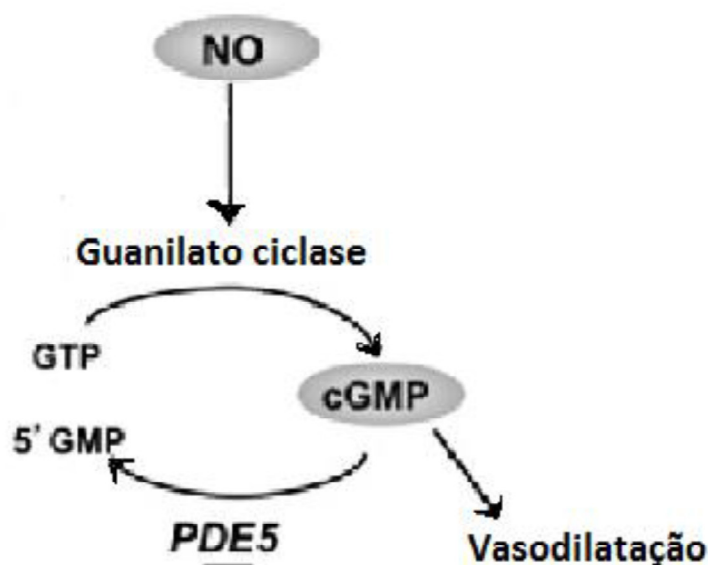


Figura 7. Via óxido nítrico (NO) /guanósina monofosfato cíclica (GMPc). Adaptado de (Porta & Steinhorm, 2012)

NO = óxido nítrico; GTP = Trifosfato de guanósina, cGMP = Monofosfato cíclico de guanósina, GMP = Guanósina monofosfato, PDE5 = Fosfodiesterase-5

Desta classe fazem parte o sildenafil, o tadalafil, o vardenafil e o riociguat. Estes fármacos são administrados oralmente de forma segura e bem tolerada e utilizados principalmente no tratamento da disfunção erétil. No entanto, estudos comprovam o benefício da sua utilização na melhoria da classe funcional e da qualidade de vida dos doentes com HAPi, com exceção do vardenafil. (Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, n.d.; Direção-Geral da Saúde, 2012a; Galiè et al., 2016; Hoette et al., 2010; Taichman et al., 2014; Tran et al., 2015)

O sildenafil (Revatio®) é o IPDE-5 mais utilizado a nível mundial, incluindo em pediatria. Está disponível em comprimidos de 20 mg, que se tomam três vezes ao dia, em

doentes em CF II e III. (Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, n.d.; Direção-Geral da Saúde, 2012a; Hoepfer et al., 2005; Reis et al., 2010; Portaria SAS/MS nº35, 2014)

É bem tolerado, não obriga a monitorização periódica de dados laboratoriais, sendo que os seus principais efeitos adversos são cefaleias, dispepsia, rubor, alterações gastrointestinais e mais raramente hipotensão sistémica e alterações na visão e perceção da cor, sendo necessário controlo de alterações da retina e sinais de neuropatia periférica. (European Medicines Agency, 2012; Reis et al., 2010; Portaria SAS/MS nº35, 2014) O sildenafil é metabolizado pela CYP 3A4, o que leva ao aumento da sua biodisponibilidade quando administrado em conjunto com inibidores desta CYP, como cetoconazol, saquinavir, cimetidina e ritonavir. Interferem também com os nitratos e outros anti-hipertensores, como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), resultando em hipotensão grave. (Reis et al., 2010)

O estudo SUPER-1, iniciado em 2002 e que durou 12 semanas, foi o primeiro estudo randomizada, duplamente cego, que procurou demonstrar o benefício da administração de sildenafil nas dosagens de 20, 40 e 80 mg três vezes ao dia, quando comparado com placebo, em 277 doente em CF II e III. Os resultados demonstraram que doentes a fazer sildenafil percorreram, em média, mais 45 metros que os do grupo do placebo. Como as diferenças no teste da marcha dos 6 minutos não foram estatisticamente revelantes entre as doses, a dose de 20 mg seria a mais indicada. Verificaram-se também melhorias na classe funcional, no tempo para o agravamento dos sintomas e na qualidade de vida. (European Medicines Agency, 2012; Galiè et al., 2016; (Hoette et al., 2010; Portaria SAS/MS nº35, 2014; Taichman et al., 2014)

O tadalafil (Adcirca®) encontra-se disponível como um comprimido de 20 mg, sendo a dose recomendada 2 comprimidos uma vez ao dia, o que lhe confere uma vantagem na adesão à terapêutica. Os efeitos adversos incluem cefaleias, náuseas, congestão nasal, nasofaringite, dispepsia, rubor e mialgias. Tal como o sildenafil, interfere com os nitratos, devendo ser evitada a associação, e pode provocar alterações visuais, principalmente em doentes com neuropatia ótica isquémica anterior não artrítica. (European Medicines Agency, 2015; Galiè et al., 2016; Hoette et al., 2010)

Um estudo com 406 doentes, em CF II e III, comparou 4 dosagens de tadalafil (2,5, 10, 20 e 40 mg) contra placebo e demonstrou que, após 16 semanas, a distância

percorrida no teste da marcha de 6 minutos aumentou 26 metros com a dosagem de 40 mg, mostrando-se a dose mais efetiva. (European Medicines Agency, 2015; Taichman et al., 2014)

A comparação dos dois fármacos desta classe e do bosentano concluiu que todos apresentam benefícios equivalentes na melhoria da qualidade de vida e no tempo de agravamento dos sintomas. Como tal, a decisão terapêutica baseia-se nos custos associados a cada um, sendo o sildenafil o que apresenta melhor relação custo-efetividade. (Portaria SAS/MS nº35, 2014)

O riociguat (Adempas®), apesar de se encontrar muitas vezes descrito nesta classe, possui um mecanismo de ação que o distingue, sendo classificado como estimulante da Guanilato ciclase. É uma terapia recente e como tal pouco utilizada. (Ghofrani et al., 2013) Atua através de um mecanismo duplo de estimulação da Guanilato ciclase, por estimulação direta, aumentando a sua ação e, como tal, os níveis de GMPC, e por aumento da sua sensibilidade ao NO. Destes mecanismos resulta vasodilatação e efeito antiproliferativo e, portanto, melhorias hemodinâmicas e na capacidade de exercício. (Ghofrani et al., 2013; Khaybullina, Patel, & Zerilli, 2014)

Os seus efeitos adversos incluem cefaleias, dispepsia, edema periférico, tonturas, hemoptises e raramente hemorragia pulmonar. É contraindicado em doentes hepáticos graves, quando a pressão arterial sistólica é inferior a 95 mm Hg, na gravidez e na utilização concomitante com IPDE-5 e nitratos. (European Medicines Agency, 2014a)

Na tabela 9 encontram-se resumidas as principais características deste grupo de fármacos.

Tabela 9. Inibidores da fosfodiesterase-5 disponíveis em Portugal..
European Medicines Agency, 2012, 2014a, 2015; Galiè et al., 2016; Hoette et al., 2010; Reis et al., 2010

Inibidores da fosfodiesterase-5 disponíveis em Portugal.					
Fármaco	Classe Funcional	Posologia	Efeito adverso principal	CI	Interações
Sildenafil	II e III	20 mg/ 3x ao dia	Alteração da visão e percepção da cor Cefaleias	Glaucoma Neuropatia ótica isquémica anterior não artrítica Insuficiência hepática grave EAM Gravidez	Nitratos Cetoconazol Itraconazol Ritonavir
Tadalafil	II e III	2 comprimidos de 20 mg/ 1x ao dia	Congestão nasal Nasofaringite Mialgias Alterações visuais	Glaucoma Neuropatia ótica isquémica anterior não artrítica EAM Gravidez	Nitratos Riociguat
Riociguat	II e III	1 mg 3x/ dia depois 2.5 mg/3x dia	Hemoptises Hemorragia pulmonar	Doentes hepáticos Gravidez PAS < 95 mmHg	IPDE-5 Nitratos

CI = Contraindicações; EAM = Enfarte agudo do miocárdio; PAS = Pressão arterial sistólica; IPDE-5 = Inibidores da fosfodiesterase-5

3.4. Atriosseptostomia de Balão e Transplante Pulmonar

A atriosseptostomia de balão e o transplante são medidas extremas de tratamento, utilizadas em casos de doença grave e em classe funcional IV, quando não há resposta à terapêutica farmacológica. No entanto, o seu benefício a médio e longo prazo é bastante limitado. (Oliveira et al., 2005)

A atriosseptostomia ou septostomia auricular de balão foi descrita pela primeira vez em 1966 por Rashkind e é utilizada como alternativa em doentes com HAPi e *foramen ovale*, com aumento da sobrevida. Neste procedimento é criado um *shunt* auricular

direita-esquerda promovendo a descompressão das câmaras cardíacas, o aumento da pré-carga no ventrículo esquerdo e do débito cardíaco, diminuição da pressão auricular direita e consequentemente melhoria no teste da marcha de 6 minutos. Esta técnica está contraindicada em doentes com PAD e SaO₂ inferior a 20 mm Hg e 80 %, respetivamente, uma vez que são doentes de risco e a taxa de mortalidade desta intervenção continua elevada. (Galiè et al., 2016; Reis et al., 2010)

O transplante de pulmão é a ultima alternativa a ser considerada em doentes em CF IV sem patologia congénita (*foramen ovale*). Cerca de 25% dos doentes a fazer vasodilatadores específicos não respondem à terapêutica e são referenciados para centros especializados para transplantação. A intervenção é normalmente bipulmonar e a sobrevida em 5 anos é 45 a 50% com boa qualidade de vida. (Galiè et al., 2016; Reis et al., 2010)

3.5. Escolha e decisão terapêutica

Numa fase inicial o uso de vasodilatadores pode ser essencial para travar a progressão da doença, sendo importante o início precoce do tratamento. (Fuster et al., 1984) A escolha terapêutica, feita por um médico especializado, é baseada num diagnóstico rigoroso da evolução e gravidade da doença, na análise do custo-efetividade de cada fármaco e na vantagem da sua utilização, segundo o cumprimento das diretrizes portuguesas e europeias. (Hoette et al., 2010; Taichman et al., 2014; Tran et al., 2015)

Como visto anteriormente, a evolução e a gravidade da doença são determinadas pela classificação funcional, atribuída a cada doente numa avaliação inicial e que se relaciona com a progressão e prognóstico da doença. A classificação determina qual o tratamento a ser adotado (Figura 8). (Gaine & Rubin, 1998; Galiè et al., 2016; Hoette et al., 2010; Reis et al., 2010)

A primeira terapêutica a ser implementada são os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC). Os BCC são utilizados em todos os doentes, sempre que o teste da vasoreatividade seja positivo, e devem ser mantidos enquanto demonstrarem efeito benéfico. A evolução da doença pode levar à diminuição do seu efeito, no entanto antes de se suspender o tratamento tenta-se uma combinação com fármacos vasodilatadores específicos, e apenas se esta não funcionar suspende-se o BCC. Apesar de ser a primeira linha no tratamento da HAPi, não se devem utilizar quando o TVRA é negativo com o risco de hipotensão, síncope e insuficiência ventricular direita. (Galiè et al., 2016)

Quando o TVRA é negativo ou quando a resposta ao BCC não é sustentada, o doente passa a terapêutica vasodilatadora específica consoante a classe funcional em que se encontra (Tabela 10). (Galiè et al., 2009)

O facto de não haver comparações diretas entre todos os fármacos utilizados na HAPi não permite definir qual deverá ser a escolha de primeira linha. Esta decisão vai depender da via de administração que o doente tem disponível, das suas experiências pessoais e da sua história clínica, dos efeitos secundários de cada fármaco e da experiência profissional do médico e do centro de tratamento em que está inserido. (Galiè et al., 2016)

Doentes em classe funcional I devem fazer monitorização dos sintomas e dados hemodinâmicos; avanço no prognóstico é indicativo para início de terapêutica oral. (Taichman et al., 2014)

Em classe funcional II e III utilizam-se fármacos orais em monoterapia, sem recomendações preferenciais entre eles, dos quais os mais utilizados são o bosentano, o ambrisentano, o macicentano e o sildenafil. (Galiè et al., 2009; Taichman et al., 2014)

Num estado mais avançado da doença, em que os sintomas são limitantes para o bem-estar (CF IV), torna-se necessário uma terapêutica mais eficaz e de início de ação mais rápido. Nesta classe recomenda-se a utilização de Epoprostenol intravenoso, apesar de o risco de infeção pelo cateter, podendo ser utilizado também Treprostinil iv ou outro análogo da prostaciclina inalado ou subcutâneo, mas com menor nível de evidência. (Galiè et al., 2009; Taichman et al., 2014)

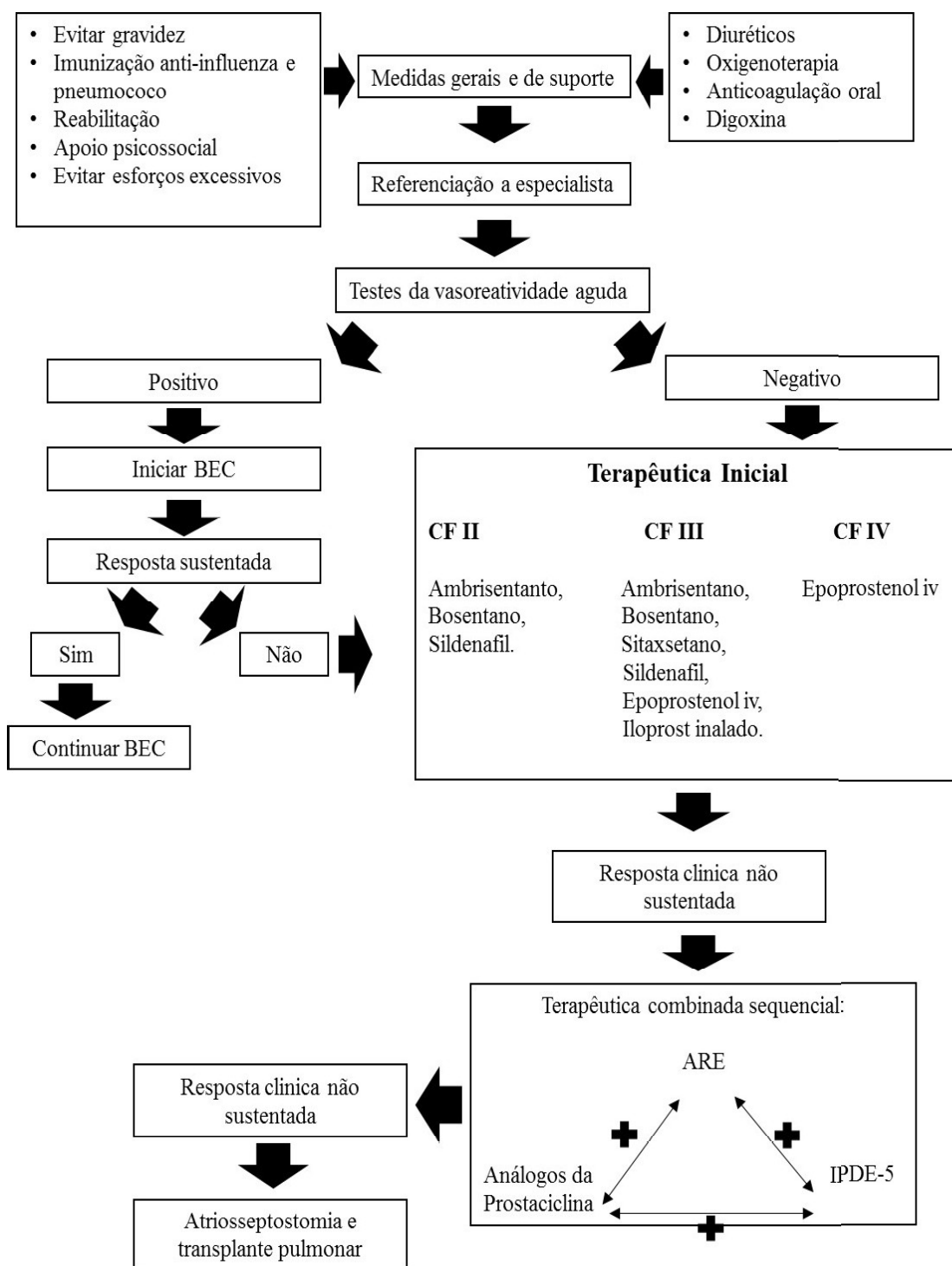


Figura 8. Algoritmo terapêutico da hipertensão pulmonar. Adaptado de Galiè et al., 2009.

HAP = Hipertensão arterial pulmonar, HAPI = Hipertensão arterial pulmonar idiopática, HAPA = Hipertensão arterial pulmonar associada, ARE = antagonista do recetor da endotelina; BCC = bloqueador dos canais de cálcio, IPDE-5 = inibidor da fosfodiesterase 5, SAB = atrioseptostomia por balão, i.v = Intravenoso, s.c = Subcutâneo.

Tabela 10. Recomendações para a utilização dos vasodilatadores, septostomia e transplante pulmonar. Adaptado de Direção-Geral da Saúde, 2012a

Recomendações para a utilização dos vasodilatadores específicos pulmonares, septostomia e transplante pulmonar de acordo com classe funcional da OMS e os Níveis de recomendação.		CF II	CF III	CF IV
Antagonistas dos recetores endotelina	Bosentano Ambrisentano	I A I A	I A I A	II C II C
Inibidores da fosfodiesterase 5	Sildenafil Tadalafil	I A I A	I A I A	II C II C
Prostanoides	Beraprost Epoprostenol iv Iloprost inalado Iloprost iv Treprostinilo sc Treprostinilo iv Treprostinilo inalado		II B I A I A II C I B II C I B	I A II C II C II C II C
Terapêutica combinada sequencial		II C	II B	II B
Septostomia			I C	I C
Transplante Pulmonar			I C	I C

CF = Classe funcional; IA,IB,IIB, IC, IIC = Níveis de recomendação (Anexo); iv = intravenoso; sc = subcutâneo; Prostanoides = Análogos da prostaciclina.

A monoterapia, apesar de constituir a primeira opção, nem sempre origina os resultados esperados, observando-se ausência de resposta ou uma resposta insatisfatória. Neste caso, ou altera-se o fármaco para um de classe diferente, ou inicia-se uma sequência de combinações com um máximo de três fármacos. (Reis et al., 2010; Tran et al., 2015) A terapêutica combinada tem por objetivo atuar em diferentes vias fisiológicas que se pensa estarem desreguladas na HAPi, melhorando a eficácia terapêutica por efeito sinérgico e diminuindo os efeitos adversos e toxicidade de cada fármaco. (Direção-Geral da Saúde, 2012a; Hoette et al., 2010; Reis et al., 2010) É segura e eficaz a longo prazo, e existem 4 combinações possíveis: ARE + Análogos da prostaciclina; ARE + IPDE-5; IPDE-5 + Análogos da prostaciclina e IPDE-5 + Análogos da prostaciclina + ARE. (Reis et al., 2010; Taichman et al., 2014)

Estudos como o BREATHE-2 (bosentano + epoprostenol) e o STEP-1 (bosentano + inaloprost inalado) são exemplos de estudos que demonstram melhores resultados na hemodinâmica e na distância percorrida no teste da marcha dos 6 minutos, quando se utiliza uma combinação em relação ao fármaco isolado. (Galiè et al., 2009)

Outro fator a considerar na escolha terapêutica é o custo-efetividade de cada fármaco. A análise de custos engloba não só o custo com a produção do fármaco, mas também o equipamento necessário à sua administração, tratamento de efeitos adversos, monitorização, custos com análises e procedimento. (Chen et al., 2009; Tran et al., 2015)

O custo de tratamento de cada fármaco inclui ainda a classe funcional em que o doente se encontra. Quanto mais avançada a doença, mais debilitado o doente e, portanto, maiores são as medidas necessárias para garantir a sua qualidade de vida (tabelas 11, 12 e 13). (Chen et al., 2009; Reis et al., 2010; Tran et al., 2015)

Tabela 11. Custo-efetividade dos principais fármacos orais utilizados no tratamento da Hipertensão arterial pulmonar em classe funcional II Adaptado de Tran et al., 2015

Fármacos orais: Custo-efetividade na CF II		
Fármaco	Total de custos (em média)	QALYs (em média)
Terapia de suporte	170,175\$	3.169
Sildenafil	153,104\$	4.926
Tadalafil	161,733\$	4.112
Ambrisentano 5mg	388,550\$	4.830
Ambrisentano 10mg	389,992\$	4.341
Bosentano	420,974\$	3.793

CF = Classe funcional; \$ = dólar; QALYs = Anos de vida ajustados pela Qualidade

Tabela 12. Custo-efetividade dos principais fármacos utilizados no tratamento da Hipertensão arterial pulmonar em classe funcional III. Adaptado de Tran et al., 2015

Fármacos orais: Custo-efetividade na CF III		
Fármaco	Total de custos (em média)	QALYs (em média)
Terapia de suporte	223,528 \$	2.642
Sildenafil	190,237\$	3.392

Tadalafil	213.459\$	3.047
Ambrisentano 5mg	366,368\$	3.299
Ambrisentano 10mg	394,070\$	3.105
Bosentano	437,768\$	2.900
Epoprostenol	445,672\$	3.191

CF = Classe funcional; \$ = dólar; QALYs = Anos de vida ajustados pela Qualidade

Tabela 13. Custo-efetividade dos principais fármacos utilizados no tratamento da Hipertensão arterial pulmonar em classe funcional IV. Adaptado de Tran et al., 2015

Fármacos orais: Custo-efetividade na CF IV		
Fármaco	Total de custos (em média)	QALYs (em média)
Terapia de suporte	273,421\$	2.461
Sildenafil	279,637\$	2.661
Tadalafil	292,880\$	2.560
Ambrisentano 5mg	479,676\$	2.536
Ambrisentano 10mg	483,151\$	2.519
Bosentano	497,562\$	2.507
Epoprostenol	427.300\$	2.536

CF = Classe funcional; \$ = dólar; QALYs = Anos de vida ajustados pela Qualidade

As tabelas anteriores demonstram os resultados obtidos em diversos estudos, os quais traduzem os custos totais no tratamento de cada doente, na respetiva classe funcional em que se encontra, e os anos de qualidade vida média que se ganha com a utilização de cada terapêutica. (Tran et al., 2015)

Verifica-se que o sildenafil é a terapêutica com melhor custo-efetividade, uma vez que quando comparado com os restantes fármacos apresenta-se menos dispendiosa durante o tempo de tratamento com um elevado benefício – QALY (Anos de vida ajustados pela Qualidade). Assim sendo, é a primeira opção no tratamento das CF II e III. Na CF IV apesar de o sildenafil se manter o fármaco menos dispendioso, o epoprostenol iv é o fármaco indicado devido às exigências da doença. (Tran et al., 2015)

A terapêutica combinada sequencial, independentemente de apresentar várias vantagens da sua utilização em relação à monoterapia, não deve ser considerada como

primeira opção, dado que uma associação de fármacos significa uma associação de preços. Deve ser considerada apenas quando traduz uma melhoria significativa na qualidade de vida, em classes funcionais e estados de doença graves e quando ocorre falha terapêutica. (Borrie et al., 2011; Chen et al., 2009; Galiè et al., 2016; Tran et al., 2015)

Em Portugal (Tabela 14) também é o Sildenafil que mostra ser o fármaco com melhor custo-efetividade em comparação com os restantes. Os análogos da prostaciclina são os fármacos mais caros e, apesar de o Epoprostenol não estar representado na tabela, está disponível em Portugal, sendo o mais utilizado na CF IV. (Reis et al., 2010)

Tabela 14. Fármacos vasoativos específicos disponíveis em Portugal e o seu custo médio diário. Adaptado de Reis et al., 2010

Fármacos vasoativos disponíveis em Portugal			
Classificação	Nome	Via de administração	Custo médio diário
Análogos da prostaciclina	Iloprost	Inalatória, endovenosa	157.5€ / 380€
	Treprostinilo	Subcutânea e endovenosa	320€
Análogos dos recetores da Endotelina	Bosentano 62.5 mg	Oral	96.9 €
	Bosentano 125 mg	Oral	99.4€
	Sitaxsentano 100 mg	Oral	99.4€
	Ambrisentano 5 mg	Oral	94.5€
	Ambrisentano 10 mg	Oral	189€
Inibidores da fosfodiesterase 5	Sildenafil 60 mg	Oral	17.7 – 70.7€
	Sildenafil 240 mg	Oral	

Em Portugal o pagamento por doente é definido em sede de contrato do programa hospitalar, no qual constam os custos de cada fase da doença e que incluem consultas, diagnóstico, tratamento e monitorização. Estes preços são definidos anualmente pela Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS), segundo a metodologia de contrato hospitalar de cada centro especializado, que define também a modalidade de pagamento. (Despacho nº385/2014,2014)

4. Conclusão

Atualmente, e apesar dos constantes avanços no conhecimento da doença, da sua fisiopatologia e do diagnóstico, a hipertensão pulmonar idiopática continua uma doença rara, desconhecida e sem cura. (Oliveira et al., 2005)

O sildenafil é o fármaco que apresenta melhor custo-efetividade, permanecendo o mais utilizado em classes funcionais com melhor prognóstico. O surgimento de novos fármacos, como o macicentano, vieram revolucionar esta área devido à sua segurança e estabilidade, sendo uma aposta futura. Doentes em classe funcional IV, que apresentam mau prognóstico e qualidade de vida limitada, fazem epoprostenol iv pelo seu efeito rápido e alta biodisponibilidade. (Galiè et al., 2016; Taichman et al., 2014)

A monoterapia é a opção de primeira linha e só em caso de falha se recorre a combinação sequencial. Tratamentos como a atrisseptostomia e o transplante, por serem procedimentos muito invasivos, só se concretizam por falta de outras opções. (Galiè et al., 2016; Reis et al., 2010)

Em Portugal os custos com internamentos em centros especializados devido a HAP continuam a ser relevantes para o Sistema Nacional de Saúde. (Caetano et al., 2015)

No Futuro espera-se um desenvolvimento de alternativas cada vez mais eficazes no tratamento, a descoberta do processo patológico e uma diminuição da mortalidade, com melhora acentuada da qualidade de vida. (Hoette et al., 2010)

Até lá permanecem muitas questões, uma elevada mortalidade e uma esperança média de vida curta. (Badesch et al., 2009; Galiè et al., 2016; Trembath et al., 2001)

5. Bibliografia

- Badesch, D. B., Champion, H. C., Gomez Sanchez, M. A., Hoeper, M. M., Loyd, J. E., Manes, A., ... Torbicki, A. (2009). Diagnosis and Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 54 (SUPL. 1), S55–S66. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.011>
- Borrie, A. E., Ostrow, D. N., Levy, R. D., & Swiston, J. R. (2011). Assessing response to therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension: A consensus survey of Canadian pulmonary hypertension physicians. *Canadian Respiratory Journal: Journal of the Canadian Thoracic Society*, 18(4), 230–234. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22059182>
- Caetano, M. C., Santos, A. C., de Carvalho, B. S., Cordeiro, C. R., Barreto, C., Gomes, E. M., ... Hespanhol, V. P. (2015). Pneumologia. *Rede Nacional de Especialidade Hospitalar E de Referência*. Disponível em https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2016/05/20160212_RNEHR_MedicinaNuclear_vfinal.pdf
- Callou, M. R. D. A., & Ramos, P. R. M. (2009). Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Gravidez na Mulher Portadora de Cardiopatia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 93(6), 156–159. <http://doi.org/10.1590/S0066-782X2009001300016>
- Chen, Y. F., Jowett, S., Barton, P., Malottki, K., Hyde, C., Gibbs, J. S., ... Moore, D. (2009). Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 13(49), 1–320. <http://doi.org/10.3310/hta13490>

Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. (n.d.). Medicamentos para o tratamento da Hipertensão Pulmonar. Consultado a 10 de Agosto de 2016, em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/SOBRE_O_INFARMED/ESTRUTURA_E_ORGANIZACAO/CTE/Comissao_Nacional_de_Farmacia_Terapeutica/FNM_ANEXOS

Corrêa, R. de A., & Mancuzo, E. V. (2015). Idiopathic pulmonary arterial hypertension Patobiologia. *Pulmão RJ*, 24(2), 25–29. Disponível em http://sopterj.com.br/profissionais/_revista/2015/n_02/07.pdf

Cushman, M., Tsai, A., White, R., Heckbert, S., Rosamond, W., Enright, P., & Folsom, A. (2004). Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *The American Journal of Medicine*, 117(1), 19–25. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.01.018>

Dhillon, R. (2012). The management of neonatal pulmonary hypertension. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 97(3), F223–8. <http://doi.org/10.1136/adc.2009.180091>

Direção Geral da Saúde. (2008). Programa nacional para doenças raras (PNDR), 1–16. Disponível em <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i010420.pdf>

Direção-Geral da Saúde. (2012a). Avaliação e Tratamento da Hipertensão Pulmonar Primária e Secundária em Idade Pediátrica. *Norma Da Direção - Geral Da Saúde*, 013/2012. Disponível em <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i018596.pdf>

Direção-Geral da Saúde. (2012b). Candidatura a Centros de Tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar. *Orientação Da Direção-Geral de Saúde*, 004/2012. Disponível em <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0042012-de-31012012-jpg.aspx>

- Dubois, R. N., Abramson, S. B., Crofford, L., Gupta, R. a, Simon, L. S., Van De Putte, L. B., & Lipsky, P. E. (1998). Cyclooxygenase in biology and disease. *The FASEB Journal*, 12(12), 1063–1073. <http://doi.org/9737710>
- Elliott, W. J., & Ram, C. V. S. (2011). Calcium channel blockers. *Journal of Clinical Hypertension*, 13(9), 687–689. <http://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00513.x>
- European Medicines Agency. (2012). *Revatio (sildenafil)*. EMA/87193/2012. Disponível em http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000638/human_med_001033.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- European Medicines Agency. (2013). *Stayveer (bosentano)* .EMA/230433/2013. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002644/WC500145123.pdf
- European Medicines Agency. (2014a). *Adempas (Riociguat)*. EMA/51814/2014. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002737/WC500165036.pdf
- European Medicines Agency. (2014b). *Ventavis (Iloprost)*. EMA/72796/2014. Disponível em http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000474/human_med_001133.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- European Medicines Agency. (2015). *Adcirca (Tadalafil)*. EMA/475361/2015. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001021/WC500032786.pdf
- European Medicines Agency. (2016). *Volibris (ambrisentano)*. EMA/741775/2015. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000839/WC500053060.pdf
- Farber, H. W., & Loscalzo, J. (2004). Pulmonary Arterial Hypertension. *The New England Journal of Medicine*, 351, 1655–1665. <http://doi.org/10.1056/NEJMra035488>

- Fishman, A. (2001). Clinical classification of pulmonary hypertension. *Clinics In Chest Medicine*, 22, 385–391. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590835>
- Fuster, V., Steele, P. M., Edwards, W. D., Gersh, B. J., McGoon, M. D., & Frye, R. L. (1984). Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*, 70(4), 580–7. <http://doi.org/10.1161/01.CIR.70.4.580>
- Gaine, S. P., & Rubin, L. J. (1998). Primary pulmonary hypertension. *Lancet*, 352, 719–725, 29. [http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)02111-4](http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)02111-4)
- Galiè, N., Hoeper, M. M., Humbert, M., Torbicki, A., Vachiery, J. L., Barbera, J. A., ... Zamorano, J. L. (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, 30(20), 2493–2537. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp297>
- Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J.-L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., ... Luis Zamorano, J. (2016). 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, 37(1), 67–119. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
- Gheorghide, M., Adams, K. F., & Colucci, W. S. (2004). Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation*, 109(24), 2959–2964. <http://doi.org/10.1161/01.CIR.0000132482.95686.87>
- Ghofrani, H. A., Galiè, N., Grimminger, F., Grünig, E., Humbert, M., Jing, Z.-C., ... Rubin, L. J. (2013). Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine*, 369(4), 330–40. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1209655>
- Goldhaber, S. Z. (1998). Pulmonary embolism. *The New England Journal of Medicine*, 339, 93–104. <http://doi.org/10.1056/NEJM199807093390207>
- Hatano, S., & Strasser, T. (1975). Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO meeting. In *Geneva: World Health Organization* (pp. 7–45). Disponível em <http://apps.who.int/iris/handle/10665/39094>

- Heit, J. A. ., Kobbervig, C. E. ., James, A. H. ., Petterson, T. M. ., Bailey, K. R. ., & Melton III, L. J. (2005). Trends in the Incidence of Venous Thromboembolism during Pregnancy or Postpartum: A 30-Year Population-Based Study. *Ann Intern Med*, *143*, 697–706. <http://doi.org/10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00006>
- Hoeper, M. M., Markevych, I., Spiekerkoetter, E., Welte, T., & Niedermeyer, J. (2005). Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *The European Respiratory Journal : Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, *26*(5), 858–863. <http://doi.org/10.1183/09031936.05.00075305>
- Hoette, S., Jardim, C., & Souza, R. (2010). Diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar: uma atualização. *J Bras Pneumol*, *36*(6), 795–811. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v36n6/v36n6a18.pdf>
- Horlander, K., Mannino, D., & Leeper, K. (2003). Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med*, *163*(14), 1711–1717. <http://doi.org/10.1001/archinte.163.14.1711>
- Ivy, D. D., Abman, S. H., Barst, R. J., Berger, R. M., Bonnet, D., Fleming, T. R., ... Beghetti, M. (2013). Pediatric pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, *62*(25), D117–26. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.028>
- Khaybullina, D., Patel, A., & Zerilli, T. (2014). Riociguat (adempas): a novel agent for the treatment of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *P & T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*, *39*(11), 749–58. Disponível em <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4218670&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Kovacs, G., Berghold, a., Scheidl, S., & Olschewski, H. (2009). Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: A systematic review. *European Respiratory Journal*, *34*(4), 888–894. <http://doi.org/10.1183/09031936.00145608>

- Mcgoon, M., Gutterman, D., Steen, V., Barst, R., Mccrory, D. C., Fortin, T. a, & Loyd, J. E. (2004). Pulmonary Arterial Hypertension : ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Screening , Early Detection , and Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*, 126(1 Suppl), 14S–34S. <http://doi.org/10.1378/chest.126.1>
- Oigman, W., & Fritsch, M. T. (1998). Antagonistas de canais de cálcio. *HiperAtivo*, 5(4), 104–109. Disponível em <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/5-2/antagonistas.pdf>
- Oliveira, E. C., Faria, C., & Amaral, S. (2005). Sildenafil in the management of idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Jornal de Pediatria Da Sociedade Brasileira de Pediatria*, 81(5), 390–394. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1390>
- Pauwaa, S., Machado, R. F., & Desai, A. a. (2011). Survival in pulmonary arterial hypertension : A brief review of registry data. *Pulmonary Circulation - University of Illinois at Chicago, USA*, 1(3), 430–431. <http://doi.org/10.4103/2045-8932.87314>
- Pengo, V., Lensing, A. W. A. ., Prins, M. H. ., Marchori, A., Davidson, B., Tiozzo, F., ... Prandoni, P. (2004). Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism. *The New England Journal of Medicine*, 350(22), 2257–2264. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa03227410.1056/NEJMoa032274>
- Piazza, G., & Goldhaber, S. Z. (2006). Acute pulmonary embolism - Part I: Epidemiology and diagnosis. *Circulation*, 114(2). <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.620872>
- Poland, A. T., France, P. D., Uk, S. H., Uk, T. H., Germany, H. O., Uk, A. P., & Simonneau, G. (2004). Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 25(24), 2243–2278. <http://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.09.014>

- Porta, N., & Steinhorn, R. (2012). Pulmonary vasodilator therapy in the NICU: inhaled nitric oxide, sildenafil, and other pulmonary vasodilating agents. *Clinics in Perinatology*, 39(1), 149–164. <http://doi.org/10.1016/j.clp.2011.12.006>
- Rang, H. P., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2007). *Rang & Dale's Pharmacology* (6th ed). Edinburgh: Churchill Livingstone, Ed.
- Reis, A., Rocha, N., Barros, R., Martins, A., Oliveira, F., Nunes Diogo, A., ... Agapito, A. (2010). Recommendations for the clinical approach to the pulmonary hypertension patient. *Revista Da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna*, 17, 1–58. Retrieved from http://www.spmi.pt/docs_nucleos/NEDVP_74.pdf
- Resumo das características do medicamento (RCM) (2013). *Veletri*. Disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=55718&dci=ZXBvcHJvc3Rlbn9s&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1
- Resumo das Características do Medicamento (RCM) (2014). *Remodulin*. Disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=40271&dci=dHJlcHJvc3Rpbmls&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1
- Rich, S., Dantzker, D. R., Ayres, S. M., Bergofsky, E. H., Brundage, B. H., Detre, K. M., ... Williams, G. W. (1987). Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Int Med*, 107, 216–223. <http://doi.org/10.7326/0003-4819-107-2-216>
- Rivero-Vilches, F., de Frutos, S., Rodríguez-Puyol, M., Rodríguez-Puyol, D., & Saura, M. (2001). Guanilato ciclasas: procesos fisiológicos mediados por GMPc. *Nefrologia*, 21(3), 233–239. Disponível em <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-guanilato-ciclasas-procesos-fisiologicos-mediados-por-gmpc-X0211699501013502>
- Rubin, L. J. (1997). Primary Pulmonary Hypertension. *The New England Journal of Medicine*, 336, 111–117. <http://doi.org/DOI: 10.1056/NEJM199701093360207>

Runo, J. R., & Loyd, J. E. (2003). Primary pulmonary hypertension. *Lancet*, *361*, 1533–1544. [http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13167-4](http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13167-4)

Portaria SAS/MS nº35. (2014). *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hipertensão Arterial Pulmonar*. Disponível em <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/HAP.pdf>

Despacho nº 3851/2014 (2014). In *Diário da República* (Vol. 2ª série, pp. 32855 – 32856). Disponível em http://www.sg.min-saude.pt/NR/rdonlyres/A110CE46-A607-4BD1-AB82-BE86B31314C3/37990/Despacho3851_2014.pdf

Simonneau, G., Galiè, N., Rubin, L. J., Langleben, D., Seeger, W., Domenighetti, G., ... Fishman, A. (2004). Clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, *43*(12 SUPPL.), 5S–12S. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.037>

Simonneau, G., Robbins, I. M., Beghetti, M., Channick, R. N., Delcroix, M., Denton, C. P., ... Souza, R. (2009). Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, *54*(1), S43–S54. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.012>

Sitbon, O., Humbert, M., Jaïs, X., Ios, V., Hamid, A. M., Provencher, S., ... Simonneau, G. (2005). Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, *111*(23), 3105–3111. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486>

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. (2005). Classificação e Avaliação Diagnóstica da Hipertensão Pulmonar. *J Bras Pneumol*, *31*(Supl 2), 1–8. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v36n6/v36n6a18.pdf>

Taichman, D. B., Ornelas, J., Chung, L., Klinger, J. R., Lewis, S., Mandel, J., ... Badesch, D. B. (2014). Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, *146*(2), 449–475. <http://doi.org/10.1378/chest.14-0793>

Tran, K., Coyle, K., Jabr, M. F., Coyle, D., Boucher, M., Mielniczuk, L., ... Innes, M. (2015). *Drugs for Pulmonary Arterial Hypertension: Comparative Efficacy, Safety, and Cost-Effectiveness* (Canadian A). Ontario, Canadá.

Trembath, R. C., Thomson, J. R., Machado, R. D., Morgan, N. V, Atkinson, C., Winship, I., ... Wheeler, L. (2001). Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *New England Journal of Medicine*, 345(0028-4793), 325–334.

Anexos

Tabela 1. Graus de Recomendação.

Adaptado de Direção-Geral da Saúde. (n.d.). Normas Clínicas: Graus de Recomendação e Níveis de Evidência. Disponível em <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs.aspx?v=b5ef3dfe-6f5f-4ce3-8e86-fabad33830bf>

Graus de Recomendação	
Grau de recomendação	Descritivo
Grau I	Existem evidências e/ou consenso geral de que determinado procedimento/tratamento é benéfico, útil e eficaz.
Grau II	Existem evidências contraditórias e/ou divergência de opiniões sobre a utilidade/eficácia de determinado tratamento ou procedimento.
Grau IIa	Evidências/opinião maioritariamente a favor da utilidade/eficácia.
Grau IIb	Utilidade/eficácia pouco comprovada pelas evidências/opinião.
Grau III	Existem evidências e/ou consenso geral de que determinado procedimento/tratamento não é benéfico/eficaz e poderá ser em certas situações prejudicial.

Tabela 2. Níveis de Evidência.

Adaptado de Direção-Geral da Saúde. (n.d.). Normas Clínicas: Graus de Recomendação e Níveis de Evidência. Disponível em <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs.aspx?v=b5ef3dfe-6f5f-4ce3-8e86-fabad33830bf>

Níveis de Evidência	
Níveis de Evidência	Descritivo
A	Informação recolhida a partir de vários ensaios clínicos aleatorizados ou meta-análises.
B	Informação recolhida a partir de um único ensaio clínico aleatorizado ou estudos alargados não aleatorizados.
C	Opinião consensual dos especialistas e/ou pequenos estudos, estudos retrospectivos e registos.