

Protocolo para Hipertensão Arterial Pulmonar

Justificativa para o protocolo :

- 1- A hipertensão arterial pulmonar é uma doença de baixa incidência porém, de alta morbidade e mortalidade.
- 2- As medicações destinadas a HAP são de custo muito elevados e devem ter muita racionalidades nos seus usos.
- 3- O diagnóstico, tratamento e acompanhamento da HAP são de elevada complexidade, necessitando de centros de referências treinados.
- 4- Existe no Distrito Federal, realizados por médicos desabilitados, um grande número de prescrição para HAP, boa parte por via judicial, feitas de forma incorreta, muitas vezes honerando o estado e podendo trazer inconveniências a saúde dos pacientes.
- 5- Existe a necessidade da garantia da distribuição das drogas aos pacientes, já que se trata de uma doença grave e fatal.

Objetivo Geral:

Capacitar a SES-DF ao atendimento de pacientes com HAP, garantindo o diagnóstico correto, o tratamento e acompanhamento.

Objetivos específicos:

- 1- Capacitar centros no DF para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento da HAP.
- 2- Promover acesso fácil à medicação dos pacientes com HAP.
- 3- Facilitar o diagnóstico através do cateterismo cardíaco e teste de vasoreatividade. Promover a padronização do óxido nítrico.
- 4- Promover integração das especialidades afins: pneumologia, cardiologia e reumatologia.

Do funcionamento: Diagnóstico e Tratamento

Diagnóstico:

- 1- Excetuando-se casos especiais, todos os pacientes serão submetidos a cateterismo cardíaco e teste de vasoreatividade.
- 2- O serviço de cardiologia do HBDF ficará responsável pela resolubilidade do cateterismo e teste de vasoreatividade.
- 3- A SES-DF garantirá a padronização do óxido nítrico.
- 4- O serviço de hemodinâmica do HBDF destinará um médico que ficará responsável pelos cateterismos diretos, fazendo uma reserva semanal específica para tal casos.
- 5- Quando da necessidade de ecocardiograma, qualquer hospital da rede com essa disponibilidade poderá realizar o exame.
- 6- Casos de solicitação de cateterismo direito por centros que não são referenciados serão analisados pela coordenação de pneumologia.

Peculiaridades sobre o diagnóstico:

Na suspeita de hipertensão pulmonar, a abordagem diagnóstica envolve a resolução de alguns aspectos fundamentais: confirmação do diagnóstico de hipertensão pulmonar; exclusão de causas associadas; e avaliação da gravidade.

A confirmação do diagnóstico usualmente se inicia com a realização de exames complementares como o eletrocardiograma e o radiograma de tórax.

No eletrocardiograma os achados sugestivos são: desvio do eixo para a direita; detecção de onda P pulmonale; bloqueio do ramo direito; relação R/S > 1 em V1; qR em V1; rSR' em V1; e alteração da repolarização ventricular nas derivações precordiais direitas. Sinais de hipertrofia ventricular direita e desvio do eixo para a direita são observados em 87% e 79% dos casos, respectivamente, nos pacientes com HAPI. Quanto maiores os níveis pressóricos na circulação arterial pulmonar, maior a sensibilidade do eletrocardiograma na detecção destes achados sugestivos.

O radiograma de tórax é um método pouco sensível, que permanece normal, principalmente nos pacientes assintomáticos. Contudo, alguns achados podem ser sugestivos de hipertensão pulmonar como aumento no diâmetro dos ramos da artéria pulmonar, abaulamento do arco médio e pobreza vascular periférica. É também bastante útil para afastar diagnósticos secundários como doenças do parênquima pulmonar ou anormalidades da caixa torácica.

O ecocardiograma bidimensional transtorácico com doppler é o método não-invasivo mais sensível para investigação da HP, além de ser um instrumento valioso para a exclusão de causas cardíacas associadas.

A pressão sistólica da artéria pulmonar medida pelo ecocardiograma correlaciona-se positivamente com a pressão média da artéria pulmonar, medida de forma invasiva. Seus valores sofrem influência da idade e do índice de massa corpórea, podendo estar elevada, sem no entanto representar HP. Levando-se em conta os diferentes valores assumidos para se definir HP na literatura, a sensibilidade e a especificidade da pressão sistólica da artéria pulmonar, medidas pelo ecocardiograma, variam de 0,79 a 1,00 e 0,6 a 0,98, respectivamente.

Em um estudo recente, a pressão sistólica da artéria pulmonar maior que 38 mmHg, medida por cateterismo direito, correspondeu a pressão média da artéria pulmonar maior que 25 mmHg. Assim, pode-se considerar valores de pressão sistólica da artéria pulmonar superiores a 35 mmHg pelo ecocardiograma como sugestivos de hipertensão pulmonar, porém faz-se necessária a confirmação através da medida invasiva.

A pressão sistólica da artéria pulmonar é estimada pelo ecocardiograma com doppler através da medida do jato de regurgitação tricúspide (TR). A equação modificada de Bernoulli [$\Delta p = 4(TR)^2$] converte esta medida de fluxo em uma estimativa de pressão. A pressão sistólica de ventrículo direito (PSVD) pode ser estimada adicionando-se a pressão de átrio direito (PAD): [PSVD = $4(TR)^2$ + PAD]. Não existe padronização da medida da pressão de átrio direito. Alguns utilizam valores entre 5 a 20 mmHg, enquanto que outros a estimam através da medida ecocardiográfica do colapso da veia cava inferior.

Além da medida estimada da pressão arterial pulmonar, outros achados sugestivos que corroboram o diagnóstico de hipertensão pulmonar são: aumento de câmaras direitas, insuficiência tricúspide, e movimento paradoxal do septo ventricular. Em fase mais avançada da doença pode haver diminuição da complacência do ventrículo esquerdo.

Cardiopatias congênitas, disfunção ventricular esquerda e doenças valvares também são causas de HP e podem ser identificadas pelo ecocardiograma.

Na presença de HP, de causa não identificada, sugere-se a realização de pesquisa de shunt intracardíaco através do ecocardiograma com contraste (microbolhas). A constatação de shunt intracardíaco determina a necessidade de melhor estudo anatômico através do ecocardiograma transesofágico.

Uma vez confirmada a hipótese de hipertensão pulmonar através do ecocardiograma, deve-se caminhar para a avaliação complementar destes doentes com o intuito de se esclarecer a etiologia.

As provas de função pulmonar são também mandatórias, uma vez que podem detectar distúrbios ventilatórios

associados a várias doenças pulmonares (doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças intersticiais) que, aliadas à hipoxemia, podem ser a causa da hipertensão pulmonar. Também permitem avaliar alguns achados comuns na hipertensão pulmonar como a redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono.

A tomografia computadorizada de tórax permite a avaliação conjunta da circulação pulmonar (angiotomografia) e do parênquima. Também auxilia nos diagnósticos diferenciais com o sarcoma de artéria pulmonar, compressão extrínseca dos vasos pulmonares, mediastinite fibrosante, entre outras situações. O calibre da artéria pulmonar, a relação artéria/brônquio e a presença de derrame pericárdico associam-se com a gravidade da HP.

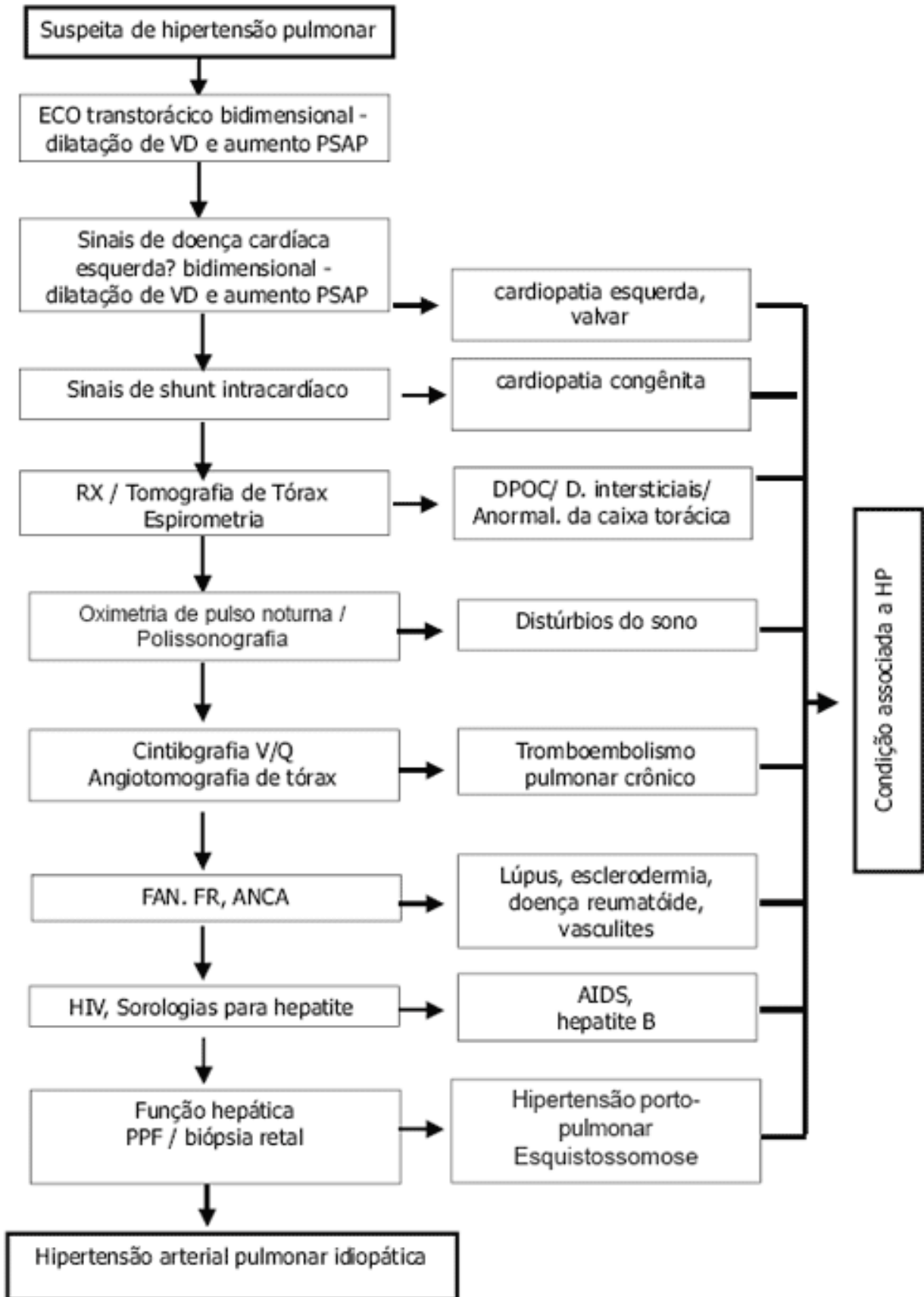
O tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo (TEPCH) sempre deve ser excluído como causa de HP sem etiologia identificada. Alguns achados tomográficos sugerem este diagnóstico: aumento ventricular direito, dilatação de artérias pulmonares centrais, presença de trombos excêntricos nos ramos centrais, áreas de infarto pulmonar e padrão em mosaico. Entretanto, a ausência destes achados não exclui o diagnóstico de TEPCH.

A cintilografia pulmonar de ventilação/perfusão em pacientes com hipertensão pulmonar relacionada ao tromboembolismo pulmonar crônico geralmente mostra um ou mais segmentos com defeitos de perfusão, porém com ventilação preservada. Uma cintilografia normal torna o diagnóstico de TEPCH improvável. Em três estudos de cintilografia V/Q a sensibilidade em diferenciar HAPI e TEPCH variou de 90 a 100% e a especificidade de 94 a 100%. Apesar da cintilografia ainda ser o exame inicial de escolha para o diagnóstico de TEPCH, subestima a sua gravidade.

Alterações cintilográficas compatíveis com TEPCH podem ser observadas em outras situações, como no sarcoma de artéria pulmonar, nas vasculites de grandes vasos pulmonares, nas compressões extrínsecas e na doença veno-oclusiva.

A angiografia convencional deve ser realizada apenas nos casos em que a investigação inicial for inconclusiva ou ainda após o diagnóstico de TEPCH, para planejamento cirúrgico adequado.

Algoritmo:



Do tratamento:

1-Os serviços de pneumologia do HUB, HBDF, HRAN , HRG e o INCOR poderão ter ambulatórios específicos para o atendimento dos paciente com HAP. No momento, só o HUB está com seu ambulatório bem estruturado. Os outros, após a criação e aprovação da coordenação de pneumologia, serão tratados como referências. Todos os pacientes com hipertensão pulmonar que solicitarem medicação à SES-DF deverão ser avaliados por um centro de referência.

2-Tratamento “não específico”: anticoagulação, diuréticos, digitálicos e oxigênio terapia serão usados de acordo com cada caso e julgados pelos devidos centros de referência.

3-Três classe de medicamentos serão disponibilizados para o tratamento específico: Bloqueadores de canais de cálcio, inibidores seletivos da PDE5(Sildernafil) e antagonista de receptor da endotelina(Bosetana). Os bloqueadores dos canais de cálcio serão usados naqueles pacientes que responderem ao teste de vasoreatividade com óxido nítrico e que não tenham efeitos colaterais que superem o efeito desejado da droga. Não deverá ser usado na classe funcional IV. Os utilizados são a nifedipina e o diltiazem. A nifedipina pode ser iniciada na dose de 30 mg/dia, devendo ser aumentada progressivamente até a maior dose tolerada (média de 30 a 240 mg/dia). A dose inicial do diltiazem é de 120 a 180 mg/dia, podendo atingir até 720 mg/dia.

Mesmo nos indivíduos com resposta positiva no teste hemodinâmico agudo com vasodilatadores, o benefício da manutenção do bloqueador de canal de cálcio deve ser reavaliado periodicamente, devendo-se considerar outras opções terapêuticas caso a resposta não seja mantida.

4 -O sildernafil estará liberado para uso nas classes funcionais II,III e IV.

Demonstrou melhorar a capacidade para realização de exercícios e reduzir a pressão arterial pulmonar média.

Dose recomendada

Iniciar com 20 mg 3 vezes ao dia, com intervalos de aproximadamente 4 a 6 horas, com ou sem alimentos. A critério médico a dose pode ser aumentada para a obtenção de efeitos desejados, até o limite de 300mg diárias;

Duração do tratamento

Sendo uma doença crônica , a HAP exige tratamento contínuo;

Contra indicação

- O uso de sildenafila deve ser evitado em pacientes que façam uso de nitratos (nitroglicerina, isossorbida, propatilnitrato e isossorbitol) e alfa-bloqueadores, sob risco de queda importante da pressão arterial;
- Pacientes que apresentem hipersensibilidade a sildenafila.

Crítérios da terapia

- Observação de sinais e sintomas nas primeiras 72 horas de tratamento;
- Avisar ao paciente que o medicamento não deve ser interrompido abruptamente.

Havendo preenchimento de critérios para interrupção, esta deve ser feita com paciente internado e sob supervisão médica. A suspensão ou interrupção inadvertida pode propiciar; agudização do quadro de hipertensão pulmonar, com deterioração hemodinâmica;

-O uso concomitante de drogas com metabolização via citocromo P450, deve ser monitorado, devido à possibilidade de aumento dos níveis séricos da sildenafila.

Avaliação clínica da resposta terapêutica

Os pacientes com HAP devem ser monitorizados através de avaliação clínica periódica por um médico especializado nesta enfermidade. A determinação da distância percorrida no tempo de 6 minutos é um indicador importante da evolução da HAP e pode orientar a requisição de exames complementares. Periodicamente, os pacientes devem ser submetidos a exames laboratoriais como hemograma, exames de função pulmonar como o VEF 1 e monitorização da pressão média na artéria pulmonar e no átrio direito.

Terapias complementares

- O uso concomitante de drogas com metabolização via citocromo P450, deve ser monitorado, devido à possibilidade de aumento dos níveis séricos da sildenafila.
- Ocorrem interações medicamentosas com o uso concomitante de eritromicina, sequinavir, cetoconazol, itraconazol e ritonavir; podendo ser necessários ajustes de dose quando se usam alguns indutores da biotransformação.

5-A Bosetana estará liberado para classe funcional III e IV.

Está indicada para o tratamento da HAP em pacientes com sintomas classes III ou IV , para melhorar a capacidade para exercícios e diminuir a taxa de piora clínica.

Dose recomendada

Dose inicial de 125mg/dia (em duas tomadas de 62,5mg) durante quatro semanas, com aumento para 250mg/dia (duas tomadas de 125mg).

Duração do tratamento

Sendo uma doença crônica, a HAP exige tratamento vitalício, porém para a bosentana, o aumento das concentrações séricas de transaminases hepática requer redução das doses, eventualmente cessando o uso.

Contra indicação

Na gravidez, com a ciclosporina ou gliburida e em pacientes que são hipersensíveis ao bosentana.

Critérios da terapia

- Observação de sinais e sintomas nas primeiras 72 horas de tratamento.

- Avisar ao paciente que o medicamento não deve ser interrompido abruptamente.

Havendo preenchimento de critérios para interrupção, esta deve ser feita com paciente internado e sob supervisão médica. A suspensão ou interrupção inadvertida pode propiciar agudização do quadro de hipertensão pulmonar, com deterioração hemodinâmica;

- Avaliações periódicas rotineiras de função hepática e renal e índices hematológicos a cada três meses no primeiro semestre, e a cada seis meses a seguir.

- O uso concomitante de drogas com metabolização via citocromo P450, deve ser monitorado, devido à possibilidade de aumento dos níveis séricos da bosentana.

Terapias complementares

Bosentana mostra interações medicamentosas com contraceptivos hormonais (podendo implicar em gravidez indesejada), cetoconazol, estatinas e warfarina. Devido às influências mútuas nas concentrações séricas, a administração concomitante de bosentana e ciclosporina é formalmente contra-indicada.

Avaliação clínica da resposta respiratória

Os pacientes com HAP devem ser monitorizados através de avaliação clínica periódica por um médico especializado nesta enfermidade. A determinação da distância percorrida no tempo de 6 minutos é um indicador importante da evolução da HAP e pode orientar a requisição de exames complementares. Periodicamente, os pacientes devem ser submetidos a exames laboratoriais como hemograma, exames de função pulmonar e monitorização da pressão média na artéria pulmonar e no átrio direito.

6-A terapia combinada poderá ser feita desde que bem justificada e partindo a prescrição de um centro de referência.

7- Para os pacientes refratários a todas as medidas clínicas apresentadas, há ainda a possibilidade de se realizar a abordagem cirúrgica, que compreende a realização de septostomia ou ainda a realização do transplante pulmonar. A septostomia foi sugerida após a observação de que pacientes com forame oval patente, em fila para o transplante pulmonar, tinham maior sobre-vida. Estudos posteriores evidenciaram que a septostomia pode ser utilizada como ponte para a realização do transplante pulmonar, com melhora funcional dos pacientes. Deve-se ressaltar, porém, que a indicação da septostomia segue critérios específicos e deve ser realizada apenas em centros com experiência em sua realização, uma vez que a mortalidade do procedimento é alta, podendo chegar a 13%. Pacientes com elevada resistência vascular pulmonar, baixo débito cardíaco e saturação de oxigênio < 80% em repouso têm maior mortalidade relacionada ao procedimento.

Com as novas possibilidades terapêuticas, os critérios de indicação do transplante pulmonar na hipertensão pulmonar passam por um grande processo de adaptação. De forma geral, o paciente deve ser encaminhado para centros de referência no tratamento de hipertensão pulmonar para que a avaliação conjunta possa determinar os critérios de falência de tratamento. Determinada a falência do tratamento clínico, o paciente deve ser encaminhado para seguimento em um centro de transplante pulmonar.

8- Existirá uma ficha própria para os paciente com HAP(primeiro atendimento, retorno e acompanhamento). Seu preenchimento será obrigatório.

9-Casos especiais serão resolvidos pela coordenação de pneumologia.

Fichas de acompanhamento de tratamento em anexo.

Algoritmo do Tratamento Convencional da HAP

Referencias:

7. Referências

1) Humbert M, Sitbon O, Simmoneau G. **Treatment of pulmonary hypertension**. N Engl J Med 2004; 351:1425-36.

2) **Gaine S. Pulmonary hypertension**. JAMA 2000; 284(24):3160-3168.

3) Nauser TD, Stites SW. **Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension**. Am Fam Physician 2001; 63(9):1789-1798.

4) Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM et al.

Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann Intern Med 1987; 107(2):216-223.

5) Guimarães JI (coord). **Diagnóstico, Avaliação e Terapêutica da Hipertensão Pulmonar – Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia**. Site <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2005/039.asp>, acessado em 10 de Agosto de 2005.

6) Tracleer ® (bosentan), Actelion Pharmaceuticals US. **Informações de bula**, Site <http://www.tracleer.com/TRALibrary/TRALib004/TRALib004PrescribingInfo.html>, em 10 de Agosto de 2005.

Revatio® (sildenafil), Laboratórios Pfizer SA. In SA.

Obs: A parte terapêutica deste projeto básico é baseada nos últimos critérios do ACCP.

Paulo H. R. Feitosa
Coordenador da pneumologia