

Ana Oliveira¹
Daniela Ferreira¹
António Caiado²
Susana Ferreira¹
Paula Ferreira¹
Lino Santos³
Manuel Gonçalves⁴
Teresa Shiang⁵

Hipertensão arterial pulmonar – Experiência do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

Pulmonary arterial hypertension – Experience of Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

Recebido para publicação/received for publication: 06.10.04

Aceite para publicação/accepted for publication: 07.01.02

Resumo

Introdução: A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma doença grave e progressiva potencialmente fatal em poucos anos. Até à década de 90, o único tratamento eficaz para esta entidade era o transplante pulmonar/cardiopulmonar. Nos últimos anos assistiu-se ao aparecimento de novos fármacos que vieram alterar o curso da doença.

Objectivos: Caracterização dos doentes com HAP observados no Centro Hospitalar de VN Gaia no período de 2000 a 2006. Alertar para esta entidade.

Material e métodos: Análise retrospectiva de todos os doentes com HAP ou doença tromboembólica crónica em tratamento no CHVN Gaia.

Abstract

Introduction: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a serious and progressive disease, potentially fatal in a few years. Until the 1990s the only effective treatment for this disease was pulmonary/cardiopulmonary transplant. Over the last few years several drugs have emerged that have modified the course of the disease.

Aims: To characterise patients with PAH followed at Centro Hospitalar de V.N.Gaia between 2000 and 2006. To raise awareness of this entity.

Material and methods: Retrospective analysis of all patients with PAH or chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) followed at our Hospital.

¹ Interna Complementar de Pneumologia / *Pulmonology resident*

² Assistente Hospitalar de Pneumologia / *Pulmonology consultant*

³ Assistente Hospitalar de Cardiologia / *Cardiology consultant*

⁴ Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna / *Internal Medicine specialist consultant*

⁵ Assistente Hospitalar Graduada de Pneumologia / *Pulmonology specialist consultant*

Serviço de Pneumologia. Directora: Dra. Bárbara Parente

Serviço de Medicina Interna. Director: Dr. Rosas Vieira

Serviço de Cardiologia. Director: Dr. Vasco Gama Ribeiro

Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

Rua Conceição Fernandes

4430 Vila Nova de Gaia

Resultados: No referido período foram observados 11 doentes, 7 mulheres e 4 homens, com média etária de 43 anos. Cinco doentes com HAP idiopática, três com doença tromboembólica crónica, dois com HAP associada a comunicação interauricular e um com HAP associada a S. CREST. Ao diagnóstico, a maioria encontrava-se em classe funcional NYHA/OMS III/IV, a pressão sistólica média da artéria pulmonar foi de 98 ± 32 mmHg e a distância média percorrida na 6-MWT foi de 401m. Terapêutica inicial: Três doentes iloprost por via inalatória; dois treprostínil subcutâneo; três bosentan *per os*; um sildenafil *per os* e dois doentes foram submetidos a cirurgia. O tempo médio de *follow-up* é de $28,1 \pm 20,3$ meses. Cinco doentes melhoraram, três mantiveram-se estáveis, um agravou e dois faleceram.

Conclusão: A HAP é uma doença grave que requer uma abordagem multidisciplinar com necessidade de terapêuticas complexas e dispendiosas. O diagnóstico em estádios precoces é essencial, de modo a permitir uma terapêutica atempada.

Results: In this period 11 patients were observed, 7 women and 4 men, with a mean age of 43 y. Five patients had idiopathic PAH, three had CTEPH, two had PAH associated with interauricular communication and one had PAH associated with CREST Syndrome.

At the time of diagnosis most patients were in NYHA/WHO Functional Class III/IV, mean systolic pulmonary artery pressure was 98 ± 32 mmHg and mean distance walked in the 6-minute walk test was 401m. Initial treatment: Three patients had inhaled iloprost, two subcutaneous treprostínil, three oral bosentan, one oral sildenafil and two patients underwent surgery. Mean follow-up time was 28.1 months. Five patients recovered, three are stable, one worsened and two died.

Conclusions: PAH is a serious illness which requires a multidisciplinary approach with the need for complex and expensive therapies. Diagnosis in initial stages is essential for an effective treatment.

Rev Port Pneumol 2007; XIII (2): 239-254

Rev Port Pneumol 2007; XIII (2): 239-254

Introdução

A hipertensão pulmonar é definida como uma pressão média da artéria pulmonar (PAPm) medida por cateterismo cardíaco direito, superior a 25 mmHg em repouso ou 30 mmHg com o esforço¹.

Há várias formas de hipertensão pulmonar, existindo desde 1998 uma classificação de consenso para as diversas formas existentes. Esta classificação foi elaborada em Evian, França, numa reunião internacional de consenso, tendo sido revista em 2003, em Veneza² (Quadro I). A HAP, uma das formas de hipertensão pulmonar, é uma doença progressiva e que, sem tratamento, conduz à morte por insuficiên-

Introduction

Pulmonary hypertension is defined as mean pulmonary arterial pressure (mPAP) above 25 mmHg when resting or 30 mmHg upon exertion as measured by introducing a catheter into the right heart¹.

There are several types of pulmonary hypertension. Consensus on a classification for the varying existing forms was reached in 1998 in Evian, France, at an international consensus meeting, with the classification revised in Venice in 2003² (Table I).

PAH, one form of pulmonary hypertension, is a progressive disease which if untreated leads to death by refractory cardiac insuffi-

Quadro I – Classificação clínica da hipertensão pulmonar – Veneza 2003²

Hipertensão arterial pulmonar (HAP)
Idiopática (HAPi)
Familiar
Associada a:
Doenças do colagénio
<i>Shunts</i> congénitos sistémico-pulmonares
Hipertensão portal
Infecção por VIH
Drogas e toxinas
Outras (doenças do armazenamento do glicogénio, doença de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditária, hemoglobinopatias, doenças mieloproliferativas, esplenectomia)
Com envolvimento venoso ou capilar significativo associado:
Doença pulmonar veno-oclusiva
Hemangiomatose capilar pulmonar
Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
Hipertensão venosa pulmonar
Doença cardíaca auricular ou ventricular esquerda
Valvulopatias cardíacas esquerdas
Hipertensão pulmonar associada a hipoxemia
DPOC
Doenças do interstício pulmonar
Desordens do sono
Síndrome de hipoventilação alveolar
Exposição crónica a grandes altitudes
Anomalias do desenvolvimento
Hipertensão pulmonar associada a doença trombótica ou embólica crónica
Obstrução tromboembólica de artérias pulmonares proximais
Obstrução tromboembólica de artérias distais
Embolismo pulmonar não trombótico (tumor, parasitas, material estranho)
Miscelânea
Sarcoidose, histiocitose de células de Langerhans, linfangiomatose, compressão extrínseca dos vasos pulmonares (adenopatias, tumor, mediastinite fibrosante)

cia cardíaca refractária. Nos estádios iniciais, é habitualmente assintomática ou manifesta-se por sintomas inespecíficos de cansaço fácil e dispneia de esforço, o que retarda frequentemente o diagnóstico até estádios avançados^{3,4,5}. Pode ser idiopática, familiar ou associada a doenças do colagénio e a outras patologias² (Quadro I).

ciency. In its initial stages it is usually asymptomatic or manifests itself through non-specific symptoms of tiring easily and dyspnea on exertion, which frequently delays diagnosis until an advanced stage is reached^{3,4,5}. It may be idiopathic, familiar or associated to collagenosis diseases and other pathologies² (Table I).

Table I – Clinical classification of pulmonary hypertension – Venice 2003²

Pulmonary arterial hypertension (PAH)
Idiopathic (iPAH)
Familiar
Associated to:
Collagenosis diseases
Congenital systemic-pulmonary shunts
Portal hypertension
HIV infection
Drugs and toxins
Others (glycogen storage diseases, Gaucher disease, hereditary haemorrhagic telangiectasia, haemoglobinopathies, myeloproliferative diseases, splenectomy)
With associated significant venous or capillary involvement:
Pulmonary veno-occlusive disease
Capillary pulmonary hemangiomatosis
Persistent pulmonary hypertension in new-borns
Pulmonary venous hypertension
Auricular cardiac or left ventricular disease
Left cardiac valvulopathies
Pulmonary hypertension associated to hypoxemia
COPD
Pulmonary interstice diseases
Sleep disorders
Alveolar hypoventilation syndromes
Chronic high altitude exposure
Development anomalies
Pulmonary hypertension associated to thrombotic disease or chronic embolism
Thromboembolic obstruction of the proximal pulmonary arteries
Thromboembolic obstruction of distant arteries
Non-thrombotic pulmonary embolism (tumour, parasites, foreign material)
Miscellanea
Sarcoidosis, Langerhans cells histiocytosis, Lymphangiomatosis, external compression of the pulmonary veins (adenopathies, tumour, fibrosing mediastinitis)

O ecocardiograma transtorácico é um exame simples e não invasivo que permite identificar doentes com hipertensão pulmonar (pressão sistólica estimada da artéria pulmonar > 40mmHg) e excluir doença cardíaca esquerda concomitante¹.

O cateterismo cardíaco direito possibilita a confirmação da suspeita ecocardiográfica de hiper-

Transthoracic echocardiogram is a simple and non-invasive exam which allows the identification of patients with pulmonary hypertension (systolic pressure taken at the pulmonary artery > 40mmHg) and rules out concomitant left cardiac disease¹.

Introducing a catheter into the right heart allows an echocardiograph indicative of pulmo-

tensão pulmonar e classificá-la em pré ou pós-capilar e em grau de severidade. Permite também quantificar, de modo preciso, as pressões arteriais pulmonares e das câmaras cardíacas direitas, as resistências vasculares pulmonares e sistémicas e a saturação de oxigénio na artéria pulmonar. Durante o cateterismo direito deve também ser realizado o teste agudo de reactividade vascular pulmonar, mandatório nos doentes com HAP, que permite detectar “respondedores” (após administração do fármaco vasodilatador verifica-se uma descida da PAPm de pelo menos 10mmHg para valores sempre inferiores a 40mmHg com o débito cardíaco mantido ou aumentado), doentes que poderão ser tratados de forma eficaz com bloqueadores de canais de cálcio (apenas cerca de 10% do total de doentes)¹.

A HAP caracteriza-se hemodinamicamente por uma pressão de encravamento capilar pulmonar normal (inferior a 15mmHg), com pressões da artéria pulmonar e das câmaras direitas elevadas^{1,2,3,4,5}.

A classificação em termos funcionais baseia-se na classificação modificada da NYHA/OMS e permite estratificar os doentes em quatro classes funcionais (CF), com implicações prognósticas e terapêuticas² (Quadro II).

nary hypertension to be confirmed and classified as either precapillary or postcapillary pulmonary hypertension and the degree of severity to be mapped. It also allows a precise measurement of pulmonary artery and right cardiac chamber pressure, pulmonary vascular resistance and systemic vascular resistance and oxygen saturation in the pulmonary artery. When the catheter is introduced into the right heart, the acute pulmonary vascular reactivity test should also be carried out. This is mandatory in PAH patients and allows “responders” (patients who can be treated efficaciously with calcium channel blockers) to be detected. Only around 10% of total patients fall into this category. After the administration of a vasodilator there is a drop in the PAPm of at least 10mmHg to values always lower than 40mmHg with the cardiac debit remaining or increasing¹. PAH is characterised haemodynamically by normal pulmonary wedge capillary pressure (below 15mmHg) with raised pulmonary artery and right chamber pressure.^{1,2,3,4,5}.

The functional classification is based on the Modified Classification of the NYHA/WHO and allows patients to be stratified into four functional classes (FC), which has prognostic and therapeutic implications² (Table II).

Quadro II – Classificação NYHA/OMS do estado funcional para doentes com hipertensão pulmonar (HTP)

Classe	Descrição
I	Doentes com HTP sem limitação da actividade física. A actividade física normal não causa dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope.
II	Doentes com HTP com limitação ligeira da actividade física. Sem desconforto em repouso, mas a actividade física normal causa dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope.
III	Doentes com HTP com limitação marcada da actividade física. Sem desconforto em repouso, mas a actividade física menor do que a normal causa dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope.
IV	Doentes com HTP incapacitados para a realização de qualquer actividade física ou com sinais de insuficiência cardíaca direita em repouso. Dispneia ou fadiga podem estar presentes em repouso e qualquer actividade física agrava os sintomas.

Table II – NYHA/WHO classification of the functional state of patients with pulmonary hypertension (PHT)

Class	Description
I	PHT patients with no limitations on physical activity. Normal physical activity does not cause dyspnea, fatigue, chest pain or presyncope.
II	PHT patients with slight limitations on physical activity. There is no discomfort on resting, but normal physical activity causes dyspnea, fatigue, chest pain or presyncope.
III	PHT patients with marked limitations on physical activity. There is no discomfort on resting but less than normal physical activity causes dyspnea, fatigue, chest pain or presyncope.
IV	PHT patients incapable of carrying out any physical activity or with signs of cardiac failure on resting. There could be dyspnea or fatigue on resting and any physical activity aggravates the symptoms.

O tratamento específico preconizado para a HAP baseia-se em várias classes de fármacos com diversos mecanismos de acção e formas de administração^{1,6}. Actualmente existem quatro classes de fármacos aprovadas para este efeito: os bloqueadores de canais de cálcio; a prostaciclina e seus derivados² – epoprostenol^{9,10,11}, iloprost^{12,13}, treprostinil^{14,15}; os antagonistas dos receptores da endotelina – bosentan^{16,17,18,19}; e os inibidores da fosfodiesterase-5 – sildenafil^{20,21}. Na Fig. 1 está representado o algoritmo terapêutico de consenso da Sociedade Europeia de Cardiologia e do *American College of Chest Physicians*^{1,7}. Os bloqueadores dos canais de cálcio são apenas utilizados na pequena percentagem de doentes respondedores no teste agudo de reactividade vascular realizado durante o cateterismo cardíaco direito e que mantêm uma resposta sustentada (estabilidade ou melhoria funcional e ecocardiográfica após 3 a 6 meses de tratamento) com a utilização destes fármacos^{1,6,7}.

Actualmente, e porque a grande maioria dos ensaios clínicos foram realizados com doentes em CF NYHA/OMS III e IV, apenas doentes nestes estádios têm indicação formal para início de terapêutica específica, es-

Specific recommended treatment for PAH has its basis in various classes of drug therapy with diverse action mechanisms and forms of administration^{1,6}. To date there are 4 classes of drugs approved for this effect: calcium channel blockers; prostacyclin and its derivatives² epoprostenol^{9,10,11}, iloprost^{12,13}, treprostinil^{14,15}; endothelin receptor blockers – bosentan^{16,17,18,19} and the phosphodiesterase-5 inhibitors – sildenafil^{20,21}. Fig. 1 shows the treatment consensus algorithm of the European Society of Cardiology and the American College of Chest Physicians^{1,7}. The calcium channel blockers are only employed in a small percentage of patients responding to the acute pulmonary vascular reactivity test carried out when the right cardiac catheter is introduced and who maintain a sustained response (functional and echocardiograph stability or improvement after 3-6 months of treatment) with the use of these drugs^{1,6,7}. Currently, and as the vast majority of clinical studies are carried out in patients with FC NYHA/WHO III and IV, only patients in these stages have formal indication to initiate specific therapy. There are on-going studies to evaluate this indication in earlier stages^{1,6,7}.

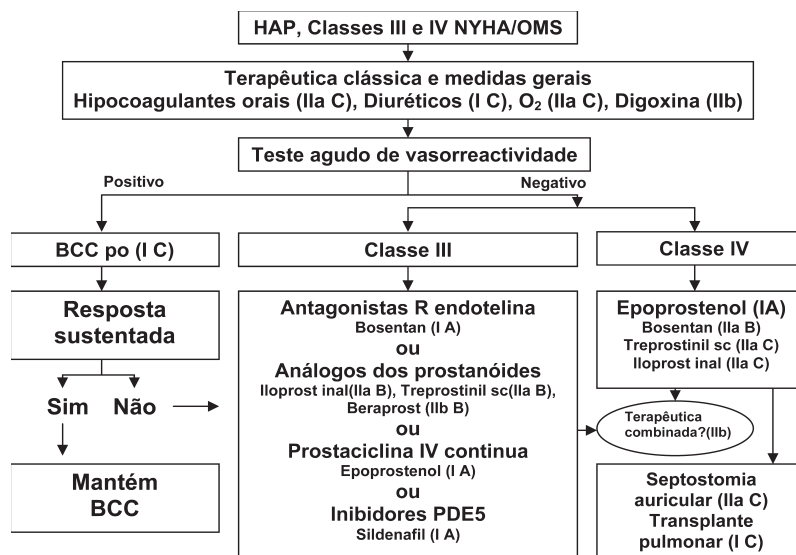


Fig. 1 – Algoritmo de tratamento baseado na evidência preconizado para a hipertensão arterial pulmonar¹ (Sociedade Europeia de Cardiologia 2004); **HAP** – Hipertensão arterial pulmonar; **NYHA** – *New York Heart Association*; **OMS** – Organização Mundial de Saúde; **BCC** – Bloqueadores dos canais de cálcio; **R** – receptores; **PDE5** – fosfodiesterase 5; entre parênteses o nível de evidência.

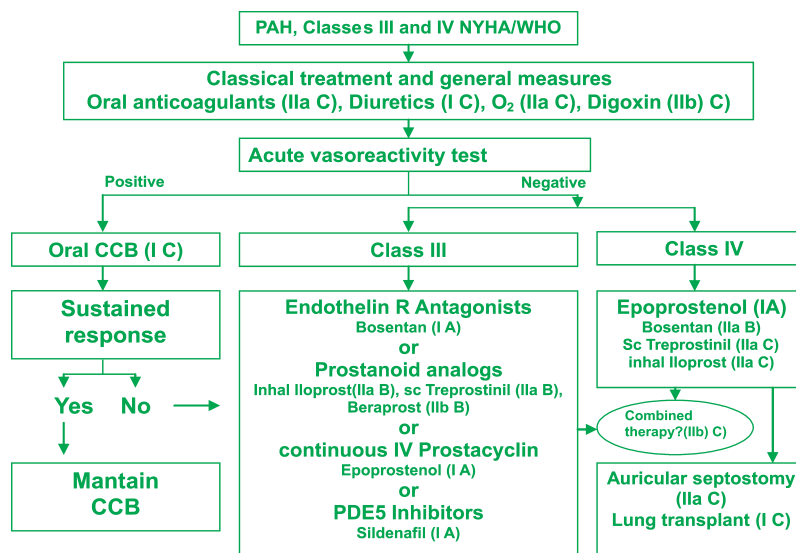


Fig. 1 – Treatment algorithm based on recommended treatment for pulmonary arterial hypertension¹ (European Society of Cardiology 2004); **PAH** – Pulmonary Arterial Hypertension; **NYHA** – *New York Heart Association*; **WHO** – World Health Organisation; **CCB** – Calcium channel blockers; **R** – receptors; **PDE5** – phosphodiesterase 5; level of evidence between brackets.

tando ainda em curso ensaios para avaliar esta indicação em estádios mais precoces^{1,6,7}.

A resposta ao tratamento é avaliada a cada 3 a 6 meses (por parâmetros funcionais – 6-MWT; ecocardiográficos e hemodinâmicos), com incremento de dose, nos fármacos que o permitem, e recurso a terapêuticas combinadas nos doentes com resposta desfavorável^{1,7,22,23,24,25}, bem como inclusão em lista de transplante nos doentes em CF IV da NYHA/OMS^{1,7}.

A hipertensão pulmonar associada a doença tromboembólica crónica, nos casos em que a endarterectomia pulmonar não está indicada, nomeadamente na doença de ramos periféricos, é abordada de modo semelhante à hipertensão arterial pulmonar, estando preconizada a mesma estratégia terapêutica e de seguimento^{1,7,19}.

O tratamento das outras formas de hipertensão pulmonar passa pela correcção da patologia de base sem necessidade de terapêuticas específicas para a hipertensão pulmonar^{1,7}.

A nossa experiência iniciou-se em 2000, altura em que o nosso centro participou num estudo multicêntrico internacional. Desde então vários doentes nos têm sido referenciados o que nos permitiu adquirir alguma experiência nesse campo, nomeadamente no diagnóstico, no manuseio dos vários fármacos e no seguimento.

Objectivos

O objectivo deste trabalho é a caracterização dos doentes com HAP observados num período de seis anos no Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e, deste modo, alertar para a existência e gravidade desta entidade, de forma a permitir um diagnóstico e terapêutica atempados.

Response to treatment is evaluated every 3-6 months (for functional parameters the 6-MWT is used, echocardiographic and haemodynamic). The dosage is increased in the drug therapies which allow an increased dose and combined therapies are used in patients not responding favourably, ^{1,7,22,23,24,25}, as well as inclusion on a transplant list for patients in FC IV of the NYHA/WHO^{1,7}.

In pulmonary hypertension associated with chronic thromboembolic disease, in cases in which a pulmonary endarterectomy is not recommended, particularly in diseases of the peripheral branches, the approach taken is similar to that used in pulmonary arterial hypertension. The same treatment and follow-up regimen is followed, too ^{1,7,19}.

The treatment of other forms of pulmonary hypertension undergoes a pathology-based adjustment without the need of treatment options specifically for pulmonary hypertension ^{1,7}.

Our experience began in 2000, the year in which our Centre took part in an international multicentre study. Several of our patients have been referred since then which has given us some experience in this field, particularly in diagnosis and in the handling of several pharmaceuticals and in follow up.

Aims

This study aims to characterise the PAH patients seen over a six year period at the *Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia* and accordingly raise awareness of the existence and severity of this entity to allow timely diagnosis and treatment.

Material e métodos

Revisão de todos os processos dos doentes da nossa consulta com o diagnóstico de HAP ou doença tromboembólica crónica sem indicação cirúrgica, excluindo-se os doentes nos quais foi diagnosticada hipertensão pulmonar de outra etiologia, nomeadamente valvulopatias ou cardiopatias esquerdas, doença pulmonar obstrutiva crónica e doenças do interstício pulmonar com envolvimento parenquimatoso severo.

São analisados os dados demográficos, atraso do diagnóstico, classe funcional NYHA/OMS, dados hemodinâmicos/ecocardiográficos, distância percorrida na 6-MWT, terapêuticas efectuadas, *follow-up*.

Resultados

No período de Janeiro de 2000 a Junho de 2006 foram observados 11 doentes, 7 do sexo feminino e 4 do sexo masculino, com o diagnóstico de HAP ou doença tromboembólica crónica periférica (Quadro II). A média etária foi de 43 anos. Cinco doentes apresentavam HAP idiopática, dois HAP associada a *shunt* intracardíaco (CIA), três hipertensão pulmonar por tromboembolismo crónico, um doente com HAP associada a síndrome de CREST.

O atraso médio de diagnóstico desde o início da sintomatologia foi de 1,2 anos e o tempo médio entre o início dos sintomas e a primeira consulta de cerca de 3 anos.

No que respeita aos achados à data do diagnóstico, a maioria dos doentes encontrava-se em CF NYHA/OMS III e IV, a média da distância percorrida na 6-MWT foi de 401 ± 143 m, a pressão sistólica média da artéria pulmonar (PSAP) por ecocardiograma de 98 ± 32 mmHg. Os dados hemodinâmicos iniciais estão representados no Quadro III.

Material and methods

We reviewed all files of our patients not slated for surgery who were diagnosed with PAH or chronic thromboembolic disease. We excluded patients diagnosed with pulmonary hypertension of a different aetiology, particularly those with a valvulopathic or left cardiopathic cause, chronic obstructive pulmonary disease and disease of the pulmonary interstice with severe parenchymatic involvement.

Demographic data, time of diagnosis, NYHA/WHO functional class, haemodynamic/ echocardiographic data, mean distance walked in the 6-MWT, treatment given, and follow-up was analysed.

Results

11 patients (7 female and 4 male) diagnosed with PAH or chronic peripheral thromboembolic disease were observed from January 2000-June 2006 (Table II). Mean age was 43 years old.

Five patients had idiopathic PAH, two PAH associated with intracardiac shunt, three chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), and one PAH associated with CREST Syndrome.

The mean gap between the initial onset of symptoms and diagnosis of disease was 1.2 years and the mean time between onset of symptoms and first appointment was around 3 years.

At the time of diagnosis, the majority of patients were found to be in NYHA/WHO Functional Class III and IV, the mean distance walked in the 6-minutes walk test was 401 ± 143 m, mean systolic artery pressure (PSAP) by echocardiogram was 98 ± 32 mmHg. Initial haemodynamic data are given

Nenhum doente apresentou um teste agudo de reactividade vascular positivo.

Em relação à terapêutica específica inicial, três doentes iniciaram iloprost por via inalatória, dois treprostinil subcutâneo, três bosentan *per os*, um sildenafil *per os* e dois foram submetidos a cirurgia – um realizou encerramento de CIA e outro efectuou tromboembolectomia pulmonar e exérese de trombo intracardíaco.

O tempo médio de seguimento desde o início da terapêutica foi, em Junho de 2006, de $28,3 \pm 20,3$ meses. Em termos de classe funcional NYHA/OMS, cinco doentes melhoraram, três mantiveram-se estáveis, um agravou e dois faleceram. A distância actual

in Table III. No patient presented a positive acute vasoreactivity test.

In terms of specific initial drug therapy, three patients began on inhaled iloprost, two subcutaneous treprostinil, three oral bosentan, one oral sildenafil and two underwent surgery; one had closure of intra-atrial communication (IAC) and the other pulmonary thromboembolectomy and excision of intracardiac thrombus.

Mean time of follow up from beginning treatment was 28.3 ± 20.3 months by June 2006. In terms of NYHA/WHO functional classes, five patients improved, three remained stable, one became worse and two died. Current distance walked in the 6-mi-

Quadro III – Dados demográficos, clínicos e hemodinâmicos à data do diagnóstico.

	n=11	
Sexo (♂/♀)	4/7	36/64 %
Idade (anos)	43 ± 16	Mín: 18, Máx: 74
Atraso diagnóstico/referência (anos)	1.2/3	
Tipo de HAP:		
HAPi	5	46 %
TEP crónico	3	27 %
Shunt S-P	2	18 %
S. CREST	1	9 %
Classe funcional NYHA (I/II/III/IV)	0/2/7/2	0/18/64/18 %
6-MWT (m)	401 ± 143	Mín: 120, Máx: 568
PSAP (mmHg) Eco	98 ± 32	Mín: 45, Máx: 160
Índice cardíaco (L/min/m ²)	$2,67 \pm 0,48$	Mín: 2,1, Máx: 3,3
Sat venosa mista de O ₂ (%)	$65,0 \pm 10,3$	Mín: 51, Máx: 75
PAPm (mmHg)	$65,9 \pm 14,6$	Mín: 34, Máx: 85
Resistência vascular pulmonar (dynes-seg/cm)	1166 ± 333	Mín: 742, Máx: 1559
PAD (mmHg)	$12,2 \pm 6,6$	Mín: 2, Máx: 21
PCWP (mmHg)	$12,5 \pm 4$	Mín: 5, Máx: 16

HAP – hipertensão arterial pulmonar; HAPi – hipertensão pulmonar idiopática; TEP – tromboembolismo pulmonar; NYHA – New York Heart Association; 6-MWT – prova da marcha dos 6 minutos; PSAP – pressão sistólica da artéria pulmonar; Sat – saturação; PAPm – pressão média da artéria pulmonar; PAD – pressão da aurícula direita; PCWP – pressão de encravamento capilar pulmonar.

Table III – Demographic, clinical and haemodynamic data at date of diagnosis.

	n=11	
Gender (♂/♀)	4/7	36/64 %
Age (years)	43±16	Min: 18, Max: 74
Delay diagnosis/referral (years)	1.2/3	
Type of PAH:		
iPAH	5	46 %
Chronic PTE	3	27 %
Shunt S-P	2	18 %
CREST S.	1	9 %
Funcional Class NYHA (I/II/III/IV)	0/2/7/2	0/18/64/18 %
6-MWT (m)	401±143	Min: 120, Max: 568
Eco PSAP (mmHg)	98±32	Min: 45, Max: 160
Cardiac index (L/min/m ²)	2.67±0.48	Min: 2.1, Max: 3.3
Venous oxygen saturation O ₂ (%)	65.0±10.3	Min: 51, Max: 75
mPAP (mmHg)	65.9±14.6	Min: 34, Max: 85
Pulmonary vascular resistance (dynes·seg/cm)	1166±333	Min: 742, Max: 1559
RAP (mmHg)	12.2±6.6	Min: 2, Max: 21
PCWP (mmHg)	12.5±4	Min: 5, Max: 16

PAH – pulmonary arterial hypertension; iPAH – idiopathic pulmonary hypertension; PTE – pulmonary thromboembolism; NYHA – New York Heart Association; 6-MWT – 6-minutes walk test; PASP – pulmonary artery systolic pressure; Sat – saturation; mPAP – Mean pulmonary artery pressure; RAP – Right auricular pressure; PCWP – pulmonary capillary wedge pressure.

percorrida na 6-MWT é de 470±70m e a PSAP média de 72±20mmHg.

Actualmente, dois doentes estão a fazer terapêutica combinada – um treprostinil subcutâneo, associado a sildenafil *per os*, e outro iloprost inalado e bosentan *per os*; três doentes estão medicados com bosentan *per os*, dois com iloprost inalado e um com sildenafil *per os*. Os dados do *follow-up* estão representados no Quadro IV.

Discussão

O início da experiência do nosso centro reporta-se ao ano 2000, altura em que participámos num estudo multicêntrico internacio-

nales com 6-MWT é de 470±70m e a PSAP média de 72±20mmHg.

Two patients are currently on combined drug therapy; one is on subcutaneous treprostinil associated with oral sildenafil and the other on inhaled iloprost and oral bosentan. Three patients are receiving oral bosentan, two receiving inhaled iloprost and one oral sildenafil.

Table IV shows the follow-up data.

Discussion

Our Centre began this experience in 2000, a year in which we took part in an international multicentre study with inhaled Iloprost (AIR

Quadro IV – Dados do *follow-up* (Junho 2006).

Follow-up	n=9	
Tempo de <i>follow-up</i> (meses)	28,1±20.3	Mín: 3, Máx: 73
Terapêutica actual		
Iloprost	2	
Bosentan	3	
Sildenafil	1	
Iloprost + bosentan	1	
Treprostinil + sildenafil	1	
Classe funcional NYHA (I/II/III/IV)	1/5/2/1	11/56/22/11 %
6-MWT (m)	470±90	Min: 367, Máx: 600
PSAP (mmHg)	72±20	Mín: 35, Máx: 96

NYHA – New York Heart Association; 6-MWT – prova da marcha dos 6 minutos; PSAP – pressão sistólica da artéria pulmonar.

Table IV – Follow-up data (June 2006).

Follow-up	n=9	
Time of Follow-up (months)	28.1±20.3	Min: 3, Max: 73
Current treatment		
Iloprost	2	
Bosentan	3	
Sildenafil	1	
Iloprost + bosentan	1	
Treprostinil + sildenafil	1	
Functional class NYHA (I/II/III/IV)	1/5/2/1	11/56/22/11 %
6-MWT (m)	470±90	Min: 367, Max: 600
PSAP (mmHg)	72±20	Min: 35, Max: 96

NYHA – New York Heart Association; 6-MWT – 6-minutes walk test; PASP – Pulmonary artery systolic pressure

nal com iloprost inalado (AIR Study¹²), no qual foram incluídos 203 doentes e que demonstrou a eficácia deste fármaco em doentes com HAP. A partir dessa data vários doentes nos foram referenciados, o que nos permitiu adquirir alguma experiência neste campo.

Nos últimos 6 anos foram observados 11 doentes com HAP ou doença tromboembólica crónica confirmadas, excluindo todos os doentes observados e nos quais foram detec-

Study¹²). This encompassed 203 patients and showed the efficacy of this drug for PAH patients. After this, several of our patients were referred, allowing us to gain experience in this field.

Eleven patients with confirmed PAH or chronic thromboembolism disease have been observed over the past 6 years, excluding patients who were observed and in who were detected other forms of pul-

tadas outras formas de hipertensão pulmonar. Não foram referidos neste trabalho alguns doentes actualmente em fase de estudo. Destes 11 doentes, dois foram referenciados já em CF IV e correspondem aos dois que faleceram, um com doença tromboembólica crónica periférica e outro com síndrome de CREST. Dos restantes, a maioria teve uma boa resposta à terapêutica com melhoria funcional (CF NYHA/OMS), dos parâmetros ecocardiográficos e da prova da marcha. Não obstante, houve já dois doentes com necessidade de escalada terapêutica com recurso a terapêutica combinada.

Apesar da boa resposta aos fármacos, houve necessidade de alteração da terapêutica em dois doentes, num deles por reacção local importante à perfusão subcutânea de treprostínil, com substituição por iloprost inalado; outro doente substituiu iloprost inalado por bosentan *per os*, por ter uma vida profissional activa que não lhe permitia a realização das várias inalações ao dia. Em termos de efeitos laterais, verificou-se, de um modo geral, boa tolerância aos quatro fármacos utilizados, salientando-se apenas uma reacção local exuberante ao treprostínil, que condicionou descontinuação do fármaco.

Dos doentes submetidos inicialmente a cirurgia, um realizou correcção cirúrgica de CIA com reversão em termos hemodinâmicos e ecocardiográficos, sem critérios actuais para início de terapêutica específica; o outro foi submetido a tromboembolectomia pulmonar, tendo mantido hipertensão pulmonar residual após a cirurgia com repercussão funcional (CF NYHA/OMS III), pelo que iniciou terapêutica com bosentan *per os* com boa resposta.

As opções terapêuticas iniciais foram condicionadas pelos fármacos disponíveis à data, sendo que alguns destes doentes iniciaram

monary hypertension. Several patients currently in the study phase are not mentioned in this article.

Two of these 11 patients were referred to us already in FC IV. These are the patients who died; one having chronic peripheral thromboembolic disease and the other CREST Syndrome. Of the remaining patients, the greater part had a good response to drug therapy, with functional improvement (FC NYHA/WHO) in echocardiographic parameters and in the walking test. This notwithstanding, two patients needed to increase therapy, needing combined therapy.

Although there was a good response to drug therapy, there was need to alter therapy in two patients. In one this was due to a significant local tissue reaction to subcutaneous perusion of treprostínil, leading to a switch to inhaled iloprost and the other patient switched inhaled iloprost for oral bosentan as he led an active life which left no room for several inhalations per day. Turning to side effects, overall good tolerance was found to the four drugs used, with only one exuberant local tissue reaction to treprostínil, leading to the medication being discontinued.

Of the patients initially undergoing surgery, one had surgical correction of IAC leading to an improved haemodynamic and echocardiograph picture, without real criteria for initiating specific drug therapy and the other had pulmonary thrombolectomy, with residual pulmonary hypertension maintained after surgery with functional repercussion (FC NYHA/WHO III) leading to initiation of oral bosentan with good response.

The treatment options initiated were conditioned by the drug therapy available at the time, as some of these patients began treat-

terapêutica previamente ao aparecimento de fármacos com administração por via oral.

Actualmente, e embora não haja claramente nenhuma recomendação em relação a quais os fármacos que deverão ser usados como primeira linha, parece-nos lícito usar como primeira opção um que tenha administração por via oral em detrimento de outros com vias de administração mais complexas, como sejam a inalada ou a perfusão contínua com bomba perfusora por via subcutânea ou endovenosa. Apesar dos grandes avanços terapêuticos, até à data não foi possível encontrar uma cura para esta doença. Assim, o recurso ao transplante pulmonar ou cardiopulmonar continua a ser a terapêutica de última linha ainda preconizada para os doentes que não respondem aos fármacos actualmente disponíveis^{1,7}.

Conclusões

A hipertensão arterial pulmonar é uma doença que atinge predominantemente jovens, caracterizada por aumento da pressão arterial pulmonar, aumento da resistência vascular pulmonar e declínio progressivo do débito cardíaco, potencialmente fatal em poucos anos. A descoberta da prostaciclina, na década de 90, e posteriormente dos seus derivados e de outros fármacos, como os antagonistas dos receptores da endotelina e os inibidores da fosfodiesterase-5, possibilitaram um tratamento para estes doentes e a alteração do curso natural da doença.

O diagnóstico precoce é essencial para um tratamento atempado. O ecocardiograma transtorácico é um exame simples e não invasivo, essencial numa abordagem inicial, e deve ser efectuado em doentes com dispneia de esforço ou cansaço fácil sem causa aparente e como teste de rastreio nos que apre-

ment prior to the appearance of oral-administered therapies.

Currently, and although there are no clear recommendations as to which drug therapies should be used as first line treatment, we think it wise to use as a first choice one which can be administered orally rather than others which have more complex routes of administration such as inhalation or continuous perfusion by either subcutaneous or intravenous perfusion pump.

Despite great strides in drug therapy, it has not yet been possible to find a cure for this disease. As such, recourse to pulmonary or cardiopulmonary transplant remains last line treatment still recommended for patients who do not respond to the drug therapy currently available^{1,7}.

Conclusions

Pulmonary arterial hypertension is a disease which predominantly affects the young. It is characterised by increased pulmonary arterial pressure, increased pulmonary vascular resistance and progressive decline in cardiac debit, potentially fatal in a few years. The discovery of prostacyclin in the 1990s, to be followed by the discovery of its derivatives and other pharmaceuticals such as endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase-5 inhibitors make treatment of these patients possible and alters the disease's natural course.

Early diagnosis is essential for timely treatment. Transthoracic echocardiogram is a simple and non-invasive exam which is essential in the initial approach and should be carried out in patients with dyspnea on exertion or those who tire easily without apparent cause. It should be used as a tracking test in pa-

sentam patologias associadas a hipertensão pulmonar, mesmo se assintomáticos.

O correcto diagnóstico, estratificação, tratamento e *follow-up* da HAP exigem, além de um conhecimento da patologia e dos vários fármacos implicados, uma abordagem multidisciplinar que inclui a pneumologia, a cardiologia, a medicina interna e a reumatologia. A complexidade e os custos, tanto da terapêutica como do seguimento destes doentes, implicam uma selecção criteriosa dos casos a tratar, bem como a eventual referência para centros com experiência na área, justificada também pela raridade da doença.

Por último, é de salientar o importante contributo de uma equipa de enfermagem especificamente treinada, bem como das associações de doentes, que já desempenham actualmente um importante papel, nomeadamente na divulgação da doença e no apoio psicossocial aos doentes com HAP.

tients with pathologies associated to pulmonary hypertension, even if these patients are asymptomatic.

The correct diagnosis, classification, treatment and follow-up of PAH demands knowledge of the pathology and the various drug therapies involved, and a multidisciplinary approach including pulmonology, cardiology, internal medicine and rheumatology. The complexity and costs of the treatment and follow-up of these patients implies a careful selection of cases to treat as well as the possible referral to centres with experience in the field. This is justified also by the rarity of the disease.

Finally, the important contribution of a specially trained nursing team must be stressed, as must that of the patient associations who currently play an important role in raising awareness of the disease and in providing psycho-social support to PAH patients.

Bibliografia / Bibliography

1. Galie N *et al* for The Task Force On Diagnosis And Treatment Of Pulmonary Arterial Hypertension Of The European Society Of Cardiology. Guidelines On Diagnosis And Treatment Of Pulmonary Arterial Hypertension. Eur J Cardiol 2004; 25:2243-78.
2. Simonneau G. *et al*. Clinical Classification of Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43:S5-12.
3. Hatano S. *et al*. World Health Organization 1975 Primary Pulmonary Hypertension. Geneva. WHO. 1975
4. Rubin LJ. Primary Pulmonary Hypertension. N Engl J Med 1997; 336:111-7.
5. Gaine SP, Rubin LJ. Primary Pulmonary Hypertension. Lancet 1998; 352:719-25.
6. Mehta S. Drug Therapy For Pulmonary Arterial Hypertension: What's On The Menu Today? Chest 2003; 124:2045-9.
7. Rubin LJ *et al*. Diagnosis and Management of Pulmonary Artery Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2004; 126:1S-92S
8. Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids For Pulmonary Arterial Hypertension. Am J Respir Med 2003; 2:123-37.
9. Barst RJ, Rubin L *et al*. A Comparison Of Continuous Intravenous Epoprostenol (Prostacyclin) With Conventional Therapy For Primary Pulmonary Hypertension. N Engl J Med 1996; 334:296-301.
10. Kuhn KP *et al*. Outcome in 91 Consecutive Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Epoprostenol. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:580-586.
11. McLaughlin V. *et al*. Survival in Primary Pulmonary Hypertension – The Impact of Epoprostenol Therapy. Circulation 2002; 106:1477-82.
12. Olschewski H *et al* for The Aerosolized Iloprost Randomized (AIR) Study Group. Inhaled Iloprost For Severe Pulmonary Hypertension. N Engl J Med 2002; 347:322-9.
13. Hoeper M *et al*. Long-Term Treatment Of Primary Pulmonary Hypertension With Aerosolized Iloprost, A Prostacyclin Analogue. N Engl J Med 2000; 342:1866-70.

14. Tapsen VF *et al.* Safety and Efficacy of IV Treprostinil for Pulmonary Arterial Hypertension: A Prospective, Multicenter, Open-Label, 12-Week Trial. *Chest* 2006; 129:683-8.
15. Simonneau G *et al* and The Treprostinil Study Group. Continuous Subcutaneous Infusion Of Treprostinil, A Prostanocyclin Analogue, In Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800-4.
16. Rubin LJ *et al.* For the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy (BREATH-1) Study Group. Bosentan Therapy For Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346:896-903.
17. Sitbon O *et al.* Effects of the Dual Endothelin Receptor Antagonist Bosentan in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension – A 1-Year Follow-up Study. *Chest* 2003; 124:247–254.
18. McLaughlin V *et al.* Survival With First-Line Bosentan In Patients With Primary Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25:244-29.
19. Hoeper M *et al.* Bosentan Therapy for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Chest* 2005; 128:2363-7.
20. Michelakis ED *et al.* Long-Term Treatment With Oral Sildenafil Is Safe and Improves Functional Capacity and Hemodynamics in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2003; 108:2066-9.
21. Galie N *et al* for the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group . Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353:2148-57.
22. Seyfarth HJ *et al.* Bosentan Improves Exercise Tolerance and Tei Index in Patients With Pulmonary Hypertension and Prostanoid Therapy. *Chest* 2005; 128:709-13.
23. Stiebelhner L *et al.* Long-term Treatment With Oral Sildenafil in Addition to Continuous IV Epoprostenol in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2003; 123:1293-5.
24. Humbert M *et al.* Combination Of Bosentan With Epoprostenol In Pulmonary Arterial Hypertension: BREATH-2. *Eur Respir J* 2004; 24:353-9.
25. Gomberg-Maitland M *et al.* Efficacy And Safety Of Sildenafil Added To Treprostinil In Pulmonary Hypertension. *Am J Cardiol* 2005; 96:1334-6.