

## Hipertensão pulmonar em pneumopatias crônicas: temos que aprender mais

Pulmonary hypertension in chronic respiratory disorders: we need to learn more

Roberto F. P. Machado

A hipertensão pulmonar é uma complicação freqüente das pneumopatias crônicas, tais como doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose pulmonar idiopática e apnéia do sono. Estima-se que a prevalência da hipertensão pulmonar em pacientes hospitalizados em decorrência de doenças respiratórias seja de 28%.<sup>(1)</sup> Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou fibrose pulmonar idiopática referidos para transplante pulmonar ou cirurgia de redução de volume pulmonar, a prevalência da hipertensão pulmonar - definida como pressão arterial pulmonar média (PAPm) > 25 mmHg - também se aproxima de 30%.<sup>(2-4)</sup> Em geral, a severidade da hipertensão pulmonar nestes pacientes tende a ser leve, com PAPm entre 25-35 mmHg. Na maioria dos casos, a severidade da hipertensão pulmonar está diretamente relacionada com a severidade da doença pulmonar e o grau de hipoxemia. Contudo, a correlação não é forte, e em alguns casos, pacientes apresentam hipertensão pulmonar severa que é desproporcional à severidade da doença pulmonar. Por exemplo, Thabut et al. identificaram 16 entre 215 pacientes com DPOC avançada e hipertensão pulmonar severa (PAPm  $39,8 \pm 10,2$  mmHg) e, em contraste, diminuição mais moderada no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>;  $48,5 \pm 11,8\%$  do predito).<sup>(5)</sup> Em um grupo de 28 pacientes com fibrose pulmonar idiopática, Leuchte et al. identificaram 6 pacientes com PAPm > 35 mmHg.<sup>(6)</sup>

Parece claro que a vasoconstrição hipóxica crônica não é o único mecanismo associado à patogênese da hipertensão pulmonar em pacientes com pneumopatias crônicas. Indivíduos vivendo em altitude desenvolvem hipertensão pulmonar e hipertrofia da camada média da artéria pulmonar, que são reversíveis com o retorno ao nível do mar. Além disso, o uso crônico de oxigênio não reverte a hipertensão pulmonar em pacientes com DPOC ou fibrose pulmonar, o que sugere que existe um remodelamento da circulação arterial pulmonar. Em contraste com indivíduos vivendo em altitude, em pacientes com DPOC ou fibrose pulmonar idiopática e hipertensão pulmonar, todas as camadas da parede da artéria pulmonar são afetadas.<sup>(7)</sup> Estas mudanças são mais proeminentes na camada íntima, que se espessa pela presença de miócitos e pelo depósito de colágeno e elastina no espaço extracelular. Além disso, em pacientes com fibrose pulmonar idiopática, as lesões da camada íntima podem progredir para fibrose acelular e obstrução do lúmen arterial, o que é mais proeminente no foco fibroblástico,

uma área que apresenta densidade vascular extremamente baixa.<sup>(8)</sup> Os mecanismos biológicos envolvidos nestas alterações histológicas não estão bem definidos, mas parecem envolver anormalidades nos mesmos mediadores implicados na patogênese da hipertensão arterial pulmonar idiopática, tais como óxido nítrico, endotelina e prostaciclina.

A presença de hipertensão pulmonar tem um impacto deletério na sobrevida de pacientes com pneumopatias crônicas. Em uma coorte de pacientes com DPOC, a sobrevida em 5 anos foi de 36% nos indivíduos com hipertensão pulmonar e de 62% nos pacientes sem hipertensão pulmonar.<sup>(9)</sup> Em casos de hipertensão pulmonar severa, a sobrevida média é de 26 meses.<sup>(2)</sup> Em pacientes com fibrose pulmonar idiopática com pressão arterial pulmonar sistólica estimada por ecocardiograma > 50 mmHg, a sobrevida média é de 0,7 anos; a sobrevida é superior a 4 anos naqueles com pressão arterial pulmonar sistólica < 50 mmHg.<sup>(10)</sup> Esses achados foram confirmados em pacientes com PAPm > 25 mmHg: em pacientes com hipertensão pulmonar, a taxa de mortalidade em 1 ano foi de 28% contra 5,5% naqueles sem hipertensão pulmonar.<sup>(3)</sup> Leuchte et al. avaliaram fatores prognósticos em 176 pacientes com doenças pulmonares crônicas, incluindo, entre outras, DPOC, fibrose pulmonar, fibrose cística, sarcoidose e bronquiectasias.<sup>(11)</sup> Neste estudo, elevações nos níveis do peptídeo natriurético cerebral, PAPm  $\geq 35$  mmHg, resistência vascular pulmonar  $\geq 320$  dina.s.cm<sup>-5</sup> e débito cardíaco  $\leq 4.4$  l/min foram associados com o aumento da mortalidade, independentemente de anormalidades em provas de função pulmonar. Dentro desse contexto, o estudo de Rovedder et al. publicado nessa edição do Jornal Brasileiro de Pneumologia nos traz mais evidências de que a hipertensão pulmonar ocorre freqüentemente em pacientes com fibrose cística.<sup>(12)</sup> Os autores avaliaram a presença da hipertensão pulmonar por meio de ecocardiograma em 37 pacientes com fibrose cística, usando a velocidade de regurgitação tricúspide (VRT) para estimar a pressão arterial pulmonar sistólica. Usando pontos de corte para o VRT de 2,5 m/s e 2,8 m/s, a prevalência de hipertensão pulmonar foi de 49% e 30%, respectivamente. Nos pacientes com hipertensão pulmonar, os valores de SpO<sub>2</sub> em repouso e após exercício, capacidade vital forçada e VEF<sub>1</sub> foram significativamente menores, e a VRT correlacionou-se com vários marcadores de severidade da doença pulmonar. Esses importantes achados confirmam os resultados de outros estudos nesta população e sugerem

que a hipertensão pulmonar está ligada à severidade da doença pulmonar. Infelizmente o estudo não aborda as conseqüências funcionais da hipertensão pulmonar nestes pacientes. Por exemplo, seria interessante investigar, em pacientes com função pulmonar semelhante, se a hipertensão pulmonar resulta em diminuição na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos.

Tendo em vista a alta prevalência de certas pneumopatias crônicas como a DPOC, as doenças pulmonares estão certamente entre as causas mais freqüentes de hipertensão pulmonar em geral. Além disso, a presença da hipertensão pulmonar é no mínimo um marcador, e muito provavelmente uma causa, de pior prognóstico neste grupo de pacientes. Apesar disso, sabemos muito pouco sobre o manejo destes pacientes. Além do tratamento da doença de base, do uso de oxigênio e do transplante pulmonar, não existem dados robustos sobre o tratamento específico da hipertensão pulmonar. Estudos não controlados, com um pequeno número de pacientes, utilizando prostaciclina, bosentana, sildenafil e óxido nítrico inalatório sugerem que estes fármacos podem ter um efeito benéfico e não atenuam a vasoconstrição pulmonar hipóxica, o que poderia resultar em piora na oxigenação sistêmica. Por exemplo, o uso agudo de sildenafil em pacientes com fibrose pulmonar e PAPm > 35 mmHg resultou em melhora do quadro hemodinâmico sem efeitos adversos sobre a oxigenação.<sup>(13)</sup> Em duas séries de casos com pacientes com DPOC e fibrose pulmonar idiopática, o uso de sildenafil por 8 a 12 semanas resultou em melhora hemodinâmica e da capacidade funcional.<sup>(14,15)</sup> Esperamos que estes resultados preliminares gerem suficiente entusiasmo para a realização de estudos randomizados e placebo-controlados nesta população. Por enquanto não se pode recomendar com segurança o tratamento da hipertensão pulmonar em pacientes com pneumopatias crônicas. Contudo, na opinião do autor, deve-se considerar de forma individualizada o tratamento de pacientes sintomáticos e com elevações moderadas a severas da PAPm, especialmente naqueles em que a severidade da hipertensão pulmonar é desproporcionalmente maior do que a severidade da doença pulmonar de base.

**Roberto F. P. Machado**

**Pulmonary and Vascular Medicine Branch,  
National Heart Lung and Blood Institute,  
National Institutes of Health**

## Referências

- Hyduk A, Croft JB, Ayala C, Zheng K, Zheng ZJ, Mensah GA. Pulmonary hypertension surveillance--United States, 1980-2002. *MMWR Surveill Summ.* 2005;54(5):1-28.
- Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducoloné A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(2):189-94.
- Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2006;129(3):746-52.
- Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(3):314-22.
- Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Lévy A, Marrash-Chahla R, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest.* 2005;127(5):1531-6.
- Leuchte HH, Neurohr C, Baumgartner R, Holzappel M, Giehl W, Vogeser M, et al. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(4):360-5.
- Naeije R, Barbera JA. Pulmonary hypertension associated with COPD. *Crit Care.* 2001;5(6):286-9.
- Ebina M, Shimizukawa M, Shibata N, Kimura Y, Suzuki T, Endo M, et al. Heterogeneous increase in CD34-positive alveolar capillaries in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(11):1203-8.
- Oswald-Mammossier M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest.* 1995;107(5):1193-8.
- Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, et al. The impact of pulmonary hypertension on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2005;128(6 Suppl):616S-7S.
- Leuchte HH, Holzappel M, Baumgartner RA, Ding I, Neurohr C, Vogeser M, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(5):764-70.
- Rovedder PM, Ziegler B, Pinotti AF, Barreto SS, Dalcin, PT. Prevalence of pulmonary hypertension evaluated by Doppler echocardiography in a population of adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2008;34(2):83-90.
- Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9337):895-900.
- Alp S, Skrygan M, Schmidt WE, Bastian A. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD--an investigation of six patients. *Pulm Pharmacol Ther.* 2006;19(6):386-90.
- Madden BP, Allenby M, Loke TK, Sheth A. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul Pharmacol.* 2006;44(5):372-6.