

Abílio Reis^{1,3}
Nelson Rocha¹
Rui Barros¹
Alfredo Martins¹
Filomena Oliveira⁵
António Nunes Diogo²
António Marinho da Silva²
Sílvia Alvares⁴
Teresa Shiang^{2,3}
Graça Castro²
Ana Agapito²

Recomendações para a abordagem clínica do doente com hipertensão pulmonar*

*Guidelines for the management of pulmonary hypertension patients**

Introdução

A Hipertensão Pulmonar (HP) era, até há bem pouco tempo, uma entidade obscura, frequentemente não identificada, porque omissa nos processos comuns de diagnóstico e não considerada nas intenções de tratamento. Os anos mais recentes, fruto da evolução considerável no conhecimento da sua patogénese e dos mecanismos básicos da lesão vascular, testemunham um interesse crescente da comunidade científica, em torno desta entidade, materializado em progressos sensíveis na sua caracterização clínica, nas estratégias de diagnóstico e no desenvolvimento de terapêuticas efectivas, tudo convergindo para modificar favoravelmente o sombrio prognóstico a que os doentes estavam condenados. Uma tal evolução arrastou consigo a necessidade de racionalizar a utilização dos meios disponíveis, reclamando organização dos circuitos assistenciais e definição de normas de boa gestão clínica, aspectos que têm

Introduction

Pulmonary Hypertension (PH) was until recently an obscure pathology which frequently went unidentified as it lacked a precise diagnostic strategy. Recent years have seen advances in the knowledge of the pathogenesis and the mechanisms of vascular lesion of PH. This has led to the scientific community's growing interest in this area, an interest manifested in appreciable progress in the pathology's clinical characterisation, diagnostic strategies and the development of effective drugs. All of this together has been fundamental in changing the previously unfavourable prognosis of this disease. This evolution necessarily implies the need to rationalise the use of the available resources through organisation of the healthcare services, defining the role of each level of care and developing norms for good clinical management practices in keeping with

¹ Coordenadores. Núcleo de Estudos de Doença Vascular Pulmonar da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna/Co-chairs. *Pulmonary Vascular Disease Study Group of the Portuguese Society of Internal Medicine*

² Grupo de Estudos de Hipertensão Pulmonar da Sociedade Portuguesa de Cardiologia/*Pulmonary Hypertension Study Group of the Portuguese Society of Cardiology*

³ Sociedade Portuguesa de Pneumologia/*Portuguese Society of Pulmonology*

⁴ Sociedade Portuguesa de Cardiologia Pediátrica/*Portuguese Society of Paediatric Cardiology*

⁵ Cardiologista do CHP – HSA/*Cardiologist, CHP – HSA*

* Recomendações aprovadas pelas Sociedades Portuguesas de Cardiologia, Cardiologia Pediátrica, Medicina Interna e Pneumologia/*Recommendations approved by the Portuguese Societies of Cardiology, Paediatric Cardiology, Internal Medicine and Pulmonology*

merecido igual interesse da comunidade científica, patente em abundante literatura de cariz clínico e organizativo e despertando a atenção das autoridades sanitárias para a introdução de mecanismos de regulação. Atento a esta evolução e consciente dos benefícios que estas orientações podem aduzir à qualidade assistencial e à organização da prestação dos cuidados no domínio da HP, o Núcleo de Estudos de Doença Vascular Pulmonar (NEDVP) da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (SPMI) em conjunto com o Grupo de Estudos de Hipertensão Pulmonar (GEHTP) da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, a direcção da Sociedade Portuguesa de Pneumologia e a Sociedade Portuguesa de Cardiologia Pediátrica, reuniram um grupo de trabalho interdisciplinar que, baseando-se na abundante documentação científica disponível e na própria experiência, produziu o presente documento que agora se publica sob o título “Recomendações para a abordagem clínica da Hipertensão Pulmonar”.

É propósito dos subscritores que este documento, e todas as iniciativas que se lhe associem, sirvam a divulgação das boas práticas na abordagem clínica e terapêutica do doente com HP e constituam elementos de orientação no processo de organização assistencial, que se afigura indispensável, tendo em vista a utilização equilibrada e racional dos meios disponíveis e a potenciação da qualidade de cuidados prestados ao doente com HP.

Palavras-chave: Hipertensão pulmonar, recomendações para o diagnóstico e tratamento, centros de referência.

best medical practice guidelines. These twin aspects have attracted the interest of the scientific community, as shown by the wealth of literature, and have driven healthcare authorities to introduce regulatory mechanisms.

In order to improve clinical practice, the Pulmonary Vascular Disease Study Group (NEDVP) of the Portuguese Society of Internal Medicine (SPMI), the Pulmonary Hypertension Study Group (GEHTP) of the Portuguese Society of Cardiology and the boards of the Portuguese Societies of Pulmonology and Paediatric Cardiology created an interdisciplinary working group. The group's remit was to draft this document, “Guidelines for the management of pulmonary hypertension patients”, based on a review of the literature and the authors' clinical expertise.

These guidelines aim to present all the relevant evidence on the diagnostic and treatment strategy of PH and the definition of requirements for referral centres. The organisation of care is fundamental for an adequate and rational use of the available resources and for the better care of the patient.

Key-words: Pulmonary hypertension, guidelines for diagnosis and treatment, referral centres.

Glossário

ACC – Antagonistas dos Canais de Cálcio
 ALK-1 – Actine-Receptor-Like Kinase 1
 AP – Artéria Pulmonar
 ARE – Antagonistas dos Receptores da Endotelina
 AU – Ácido Úrico
 CCD – Cateterismo Cardíaco Direito
 CF – Classe Funcional
 CP – Cintigrafia Pulmonar
 CR – Centro de Referência
 DCC – Doença Cardíaca Congénita
 DL_{CO} – Difusão pulmonar do monóxido de carbono
 DTC – Doença do Tecido Conjuntivo
 DVP – Doença Vascular Pulmonar
 EAP – Endarterectomia Pulmonar
 ECG – Electrocardiograma
 ECR – Estudos Controlados Randomizados
 ESAT – Excursão Sistólica do Anel Tricúspide
 ET1 – Endotelina 1
 FE – Fração de Ejecção
 FVD – Função Ventricular Direita
 FVE – Função Ventricular Esquerda
 GEHTP – Grupo de Estudo de Hipertensão Pulmonar
 HAP – Hipertensão Arterial Pulmonar
 HAPH – Hipertensão Arterial Pulmonar Hereditária
 HAPI – Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática
 HP – Hipertensão Pulmonar
 HTPP – Hipertensão Portopulmonar
 HPS – Hipertensão Pulmonar Secundária
 HPTEC – Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica
 HTPRN – Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-Nascido
 IEVE – Índice de Excentricidade do Ventrículo Esquerdo
 IT – Insuficiência Tricúspide

Glossary

CCB – Calcium Channel Blockers
 ALK-1 – Activin Receptor-Like Kinase 1
 PA – Pulmonary Artery
 ERB – Endothelin Receptor Blockers
 UA – Uric Acid
 S-GC – Swan-Ganz catheterization
 FC – Functional Classification
 PS – Pulmonary Scintigraphy
 RC – Referral Centre
 CHD – Congenital Heart Disease
 DL_{CO} – Carbon Monoxide Diffusing Capacity
 CTD – Connective Tissue Disease
 PVD – Pulmonary Vascular Disease
 PEA – Pulmonary Endarterectomy
 ECG – Electrocardiogram
 RCS – Randomised Controlled Studies
 TAPSE – Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
 ET-1 – Endothelin 1
 EF – Ejection Fraction
 RVF – Right Ventricular Function
 LVF – Left Ventricular Function
 GEHTP – Pulmonary Hypertension Study Group
 PAH – Pulmonary Arterial Hypertension
 HPAH – Hereditary Pulmonary Arterial Hypertension
 IPAH – Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension
 PH – Pulmonary Hypertension
 PPH – Portopulmonary Hypertension
 SPH – Secondary Pulmonary Hypertension
 CTEPH – Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension
 PPHN – Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn
 LVEI – Left Ventricular Eccentricity Index
 TR – Tricuspid Regurgitation

NEDVP – Núcleo de Estudos de Doença Vascular Pulmonar	NEDVP – Pulmonary Vascular Disease Study Group
OMS – Organização Mundial de Saúde	WHO – World Health Organization
PAD – Pressão na Aurícula Direita	RAP – Right Atrial Pressure
PADm – Pressão Média da Aurícula Direita	mRAP – Mean Right Atrial Pressure
PAPd – Pressão Diastólica Arterial Pulmonar	dPAP – Diastolic Pulmonary Arterial Pressure
PAPm – Pressão Média Arterial Pulmonar	mPAP – Mean Pulmonary Arterial Pressure
PAS – Pressão Arterial Sistémica	SAP – Systemic Arterial Pressure
PECP – Pressão de Encravamento Capilar Pulmonar	PCWP – Pulmonary Capillary Wedge Pressure
PFR – Provas Funcionais Respiratórias	LFT – Lung Function Tests
PSAP – Pressão Sistólica Arterial Pulmonar	sPAP – Systolic Pulmonary Arterial Pressure
PVD – Pressão no Ventrículo Direito	LVP – Left Ventricular Pressure
RVP – Resistência Vascular Pulmonar	PVR – Pulmonary Vascular Resistance
SIV – Septo Interventricular	IVS – Interventricular Septum
SPMI – Sociedade Portuguesa de Medicina Interna	SPMI – Portuguese Society of Internal Medicine
TCAR – Tomografia computadorizada de Alta Resolução	HRCT – High Resolution Computed Tomography
TE – Tromboembolismo Pulmonar	PTE – Pulmonary Thromboembolism
TEV – Tromboembolismo Venoso	VTE – Venous Thromboembolism
TH – Transplante hepático	LT – Liver Transplant
THH – Telangiectasia Hemorrágica Hereditária	HHT – Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia
TSMm – Teste Seis Minutos Marcha	6MWT – Six-Minute Walking Test
TVRA – Teste de Vasoreactividade Aguda	AVT – Acute Vasoreactivity Test
ULS – Unidade Local de Saúde	LHC – Local Health Centre
VCI – Veia Cava Inferior	IVC – Inferior Vena Cava
VD – Ventrículo Direito	RV – Right Ventricle
VE – Ventrículo Esquerdo	LV – Left Ventricle
VLAT – Velocidade Lateral do Anel Tricúspide	LTAV – Lateral Tricuspid Annular Velocity
VNI – Ventilação Não Invasiva	NIV – Noninvasive Ventilation
	ASD – Atrial Septal Defect
	VSD – Ventricular Septal Defect

Definição, classificação e terminologia

Definição

A Hipertensão Pulmonar define-se, por consenso, pela constatação de uma Pressão Arterial Pulmonar Média (PAPm) igual ou superior a 25mmHg em repouso, determi-

Definition, classification and terminology

Definition

A consensus definition of pulmonary hypertension (PH) is mean resting pulmonary ar-

RECOMENDAÇÕES PARA A ABORDAGEM CLÍNICA DO DOENTE COM HIPERTENSÃO PULMONAR

Abílio Reis, Nelson Rocha, Rui Barros, Alfredo Martins, Filomena Oliveira, António Nunes Diogo, António Marinho da Silva, Sílvia Alvares, Teresa Shiang, Graça Castro, Ana Agapito

Tabela I – Definição de Hipertensão Pulmonar

	PAPm	PECP	Grupo clínico*	
Normal	14			
Limite superior	20			
Hipertensão Pulmonar	Arterial (pré-capilar)	≥ 25	≤ 15	1, 3, 4 e 5
	Venosa (pós-capilar)	≥ 25	≥ 15	2

* De acordo com a Tabela II

Table I – Pulmonary hypertension definition

	mPAP	PCWP	Clinical group*	
Normal	14			
Upper limit	20			
Pulmonary hypertension	Arterial (precapillary)	≥ 25	≤ 15	1, 3, 4 and 5
	Venous (postcapillary)	≥ 25	≥ 15	2

* In line with Table II

nada por cateterismo cardíaco direito (CCD). Este valor de “cut-off” tem sido utilizado na selecção de doentes para estudos controlados randomizados (ECR) e assumido em todas as bases de registo de HP^{1,2,3}. O valor normal da PAPm em repouso é 14±3.3 mmHg e o limite superior do normal 20.6 mmHg; são necessários mais estudos epidemiológicos para que se possa definir o significado e a evolução de PAPm situadas no intervalo 21 a 24 mmHg.

A definição de HP com o exercício, como PAPm superior a 30 mmHg no CCD, não tem suporte na literatura publicada já que há indivíduos normais que atingem valores superiores aos referidos durante o exercício⁴. A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) define-se pela presença de HP, sendo a Pressão de Encravamento Capilar Pulmonar (PECP) ≤ 15mmHg e a Resistência Vascular Pulmonar (RVP) ≥240dynes/s/cm⁵ ou a 3mmHg/l/min (Unidades de Wood)^{5,6}.

terial pressure (mPAP) of or over 25mmHg, as determined by Swan-Ganz catheterization (S-GC). This cut-off reading has been used to select patients for randomised controlled studies (RCS) and taken as the basis for recording PH¹⁻³. Normal resting mPAP is 14±3.3 mmHg with upper limit 20.6 mmHg. Further epidemiological studies are needed to define the meaning and evolution of mPAP between 21-24 mmHg.

The definition of PH on exertion as mPAP over 30 mmHg in S-GC is not borne out in scientific literature as there are normal individuals with readings higher than those seen on exertion⁴.

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is defined by PH with pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) ≤15 mmHg and pulmonary vascular resistance (PVR) ≥240 dynes/s/cm⁵ or 3 mmHg/l/min (Wood units)^{5,6}.

- A definição de HP baseia-se em critérios hemodinâmicos
- A definição de HAP implica confirmação de PECP normal por cateterismo direito excluindo assim hipertensão venosa pulmonar

- The definition of PH is based on hemodynamic criteria
- The definition of PAH requires confirmation of normal PCWP using S-GC, thus ruling out pulmonary venous hypertension

Classificação clínica da HP – Etiologia

A HP pode ocorrer na forma isolada ou associada a diferentes entidades clínicas. Originalmente, a HP foi classificada como primária (HPP) ou secundária (HPS) conforme se identificava ou não uma causa ou factor de risco. Em 1998, no 2.º Symposium Mundial de HP (Evian-França), foi proposta uma classificação clínico-diagnóstica, identificando 5 grupos que partilhavam semelhanças em termos patológicos, fisiopatológicos, expressão clínica e abordagem terapêutica⁷. Em 2003, no 3.º Symposium Mundial de HP (Veneza-Itália) foram feitos novos ajustamentos, nomeadamente o abandono da designação HPP que foi substituída por Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática (HAPI) e proposta uma classificação patológica-fisiopatológica para os *shunts* sistémico-pulmonares congénitos⁸. No 4º Symposium Mundial de HP, ocorrido em Fevereiro de 2008, em Dana Point-Califórnia, foi decidido manter a filosofia da classificação de Evian-Veneza e corrigir alguns tópicos específicos considerados imperfeitos e menos claros⁹.

Na nova classificação (Tabela II), a alteração mais importante aconteceu no Grupo 1, onde se abandonou o termo HAP familiar substituindo-o por HAP hereditária (HAPH). Esta designação inclui os doentes com mutações genéticas identificadas, sendo a mais conhecida a do BMPR2, e seus familiares com ou sem mutação identificada. Esta proposta

Clinical classification of PH – Etiology

PH can occur in isolation or in association with different clinical entities. PH was originally classified as primary (PPH) or secondary (SPH) depending if a risk factor or cause was identified or not. In 1998 the 2nd World PH Symposium (Evian, France), proposed a clinico-diagnostic classification, identifying 5 groups which share similarities in terms of physiopathology, clinical expression and treatment approach⁷. In 2003 the 3rd World PH Symposium (Venice, Italy) made new adjustments to this, namely abandoning the PPH designation in favour of idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) and proposing a pathological-physiopathological classification for congenital systemic to pulmonary shunts⁸. In February 2008 the 4th World PH Symposium (Dana Point, California, USA) decided to maintain the Evian-Venice classification philosophy and also amend several specific topics considered imprecise and unclear⁹.

The most significant change under the new classification (Table II) was in Group 1; the term ‘familial PAH’ was replaced by ‘hereditary PAH’ (HPAH). This designation included patients with identified genetic mutations, the most well-known of which is BMPR2 and its familiars with or without identified mutation. These proposals did not recommend performing genetic testing

RECOMENDAÇÕES PARA A ABORDAGEM CLÍNICA DO DOENTE COM HIPERTENSÃO PULMONAR

Abílio Reis, Nelson Rocha, Rui Barros, Alfredo Martins, Filomena Oliveira, António Nunes Diogo, António Marinho da Silva, Sílvia Alvares, Teresa Shiang, Graça Castro, Ana Agapito

Tabela II – Classificação Clínica da Hipertensão Pulmonar (Danna Point 2008)

1 – Hipertensão arterial pulmonar (HAP)
1.1 Idiopática (HAPI)
1.2 Hereditária (HAPF)
1.2.1 BMPR2
1.2.2 ALK-1, endoglina (com ou sem THH)
1.2.3 Desconhecida
1.3 Induzida por drogas e toxinas
1.4 Associada a
1.4.1 Doenças do Tecido Conjuntivo (DTC)
1.4.2 Infecção HIV
1.4.3 Hipertensão portal (HTPP)
1.4.4 Doenças cardíacas congénitas (DCC)
1.4.5 Shistosomíase
1.4.6 Anemia hemolítica crónica
1.5 Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HTPRN)
1' Doença veno-oclusiva pulmonar e/ou Hemangiomatose capilar pulmonar
2 – Hipertensão pulmonar devida a doença cardíaca esquerda
2.1 Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo
2.2 Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo
2.3 Doença valvular
3 – Hipertensão pulmonar devida a doença pulmonar e/ou hipoxemia
3.1 Doença pulmonar obstrutiva crónica
3.2 Doença intersticial pulmonar
3.3 Outras doenças pulmonares com padrão misto obstrutivo e restritivo
3.4 Patologia respiratória do sono
3.5 Hipoventilação alveolar
3.6 Exposição crónica a alta altitude
3.7 Anomalias do desenvolvimento
4 – Hipertensão pulmonar tromboembólica crónica
5 – Hipertensão pulmonar por mecanismo multifactorial ou desconhecido
5.1 Doenças hematológicas: síndromes mieloproliferativas, esplenectomia
5.2 Doenças sistémicas, sarcoidose, histiocitose pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatose, neurofibromatose, vasculites
5.3 Doenças metabólicas: doença do armazenamento do glicogénio, doença de Gaucher, doenças da tiroide
5.4 Outras: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crónica em hemodiálise compressão dos vasos pulmonares (adenopatia, tumor)

ALK-1: Activin receptor-like Kinase 1 gene, THH: telangiectasia hemorrágica hereditária

Table II – Clinical classification of pulmonary hypertension (Dana Point 2008)

1 – Pulmonary arterial hypertension (PAH)
1.1 – Idiopathic (IPAH)
1.2 – Hereditary (HPAH)
1.2.1 – BMPR2
1.2.2 – ALK-1, endoglin (with or without HHT)
1.2.3 – Unknown
1.3 – Drug and toxin induced
1.4 – Associated to
1.4.1 – Connective tissue disease (CTD)
1.4.2 – HIV Infection
1.4.3 – Portopulmonary hypertension (PPH)
1.4.4 – Congenital heart disease (CHD)
1.4.5 – Schistosomiasis
1.4.6 – Chronic haemolytic anaemia
1.5 – Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHNB)
1' Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomatosis
2 – Pulmonary hypertension due to left heart disease
2.1 – Left ventricle systolic dysfunction
2.2 – Left ventricle diastolic dysfunction
2.3 – Valvular disease
3 – Pulmonary hypertension due to pulmonary disease and/or hypoxemia
3.1 – Chronic obstructive pulmonary disease
3.2 – Interstitial lung disease
3.3 – Other pulmonary disease with mixed obstructive and restrictive pattern
3.4 – Sleep-disorder breathing
3.5 – Alveolar hypoventilation
3.6 – Chronic exposure to high altitudes
3.7 – Developmental abnormalities
4 – Chronic thromboembolic pulmonary hypertension
5 – Pulmonary hypertension of multifactorial or unknown mechanism
5.1 – Haematological diseases: myeloproliferative syndrome, splenectomy
5.2 – Systemic diseases, sarcoidosis, pulmonary Langerhans cell histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
5.3 – Metabolic diseases: glycogen storage disease, Gaucher's disease, thyroid diseases
5.4 – Others: obstructive tumour, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure in haemodialysis, compression of the pulmonary veins (adenopathy, tumour)

ALK-1: Activin receptor-like Kinase 1 gene, HHT: hereditary haemorrhagic telangiectasia

não visa recomendar a realização de estudo genético a todos os doentes com HAPI ou HAPH, mas sim identificar um factor de risco específico para os membros da família. Tem-se observado que estas formas hereditárias de HAP incluem um subgrupo de doentes com formas mais graves da doença. Ainda no Grupo 1, foi proposta uma nova classificação clínica para as Doenças Cardíacas Congénitas (Tabela III). A Shistosomíase pulmonar foi introduzida neste grupo e foram retiradas, para um subgrupo específico designado 1', a Doença Venoso-oclusiva e a Heman-giomatose Capilar Pulmonar. Os grupos 2 e 3 não sofreram alterações substanciais.

on all IPAH or HPAH patients, but rather identifying a specific risk factor for the family members. It has been seen that these hereditary forms of PAH include a subgroup of patients with more severe forms of the disease. A new clinical classification for congenital heart diseases was also proposed In Group 1 (Table III). Pulmonary schistosomiasis was introduced into this group, with veno-occlusive disease and pulmonary capillary haemangiomatosis removed to a specific subgroup designated 1'. Groups 2 and 3 did not undergo substantial changes. Group 4, on the other hand, underwent substantial changes. The distinction between

Tabela III – Classificação clínica da HP associada a shunts sistémico-pulmonares congénitos

Síndrome de Eisenmenger

Doentes com shunts sistémico-pulmonares associados a grandes defeitos, a nível auricular, ventricular ou aorto-pulmonar, condicionando comunicação ampla entre a circulação sistémica e a circulação pulmonar e levando a um aumento marcado da RVP com a conseqüente inversão ou bi-direcionalidade do shunt. Apresentam cianose, eritrocitose secundária e envolvimento multiorgânico

HAP associada a shunts sistémico-pulmonares

Doentes com defeitos grandes a moderados em que o aumento da RVP é ligeiro a moderado, mantendo-se o shunt predominantemente sistémico-pulmonar e não apresentando cianose em repouso

HAP com pequenos defeitos septais

Doentes com pequenos defeitos septais (auriculares < 2 cm e ventriculares < 1 cm de maior diâmetro) em que o quadro clínico é muito semelhante ao da HAPI

Table III – Clinical classification of PH associated to congenital systemic to pulmonary shunts

Eisenmenger's syndrome

Patients with systemic to pulmonary shunts associated to large auricular, ventricular or aorto-pulmonary defects conditioning ample communication between the circulatory system and pulmonary circulation and leading to a marked increase in PVR with subsequent inversion or bidirection of the shunt. They present cyanosis, secondary erythrocytosis and multiorgan involvement

PAH associated to systemic to pulmonary shunts

Patients with large to moderate defects in whom the PVR is slight to moderate increased maintain the predominantly systemic to pulmonary shunt and do not present resting cyanosis

PAH with small septal defects

Patients with small septal defects (atrial <2 cm and ventricular <1 cm at largest diameter) in whom the clinical picture is very similar to that of IPAH

Pelo contrário, o grupo 4 foi substancialmente alterado tendo sido abandonada a distinção entre tromboembolismo (TE) distal e proximal, adoptando-se a designação única de Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica (HPTEC). De facto, a distinção entre TE proximal e distal é arbitrária e subjectiva, e de escassa utilidade para a prática clínica. Os doentes com HPTEC suspeitada ou confirmada devem ser avaliados quanto à exequibilidade de endarterectomia em centros médico-cirúrgicos especializados, já que este procedimento pode significar a cura da doença.

O último grupo da classificação de Dana Point é constituído por um conjunto heterogéneo de doenças que cursam com HP, cujo mecanismo permanece obscuro ou é multifactorial.

A classificação actual, tal como as anteriores, agrupa as doenças por mecanismo fisiopatológico, funcionando assim como guia orientador para o tratamento (Tabela IV).

Classificação funcional modificada da HP (OMS)

A HP deve ser caracterizada quanto às suas repercussões funcionais, em função da expressão sintomática e do impacto funcional. A OMS propôs, em 1998, uma classificação em 4 classes funcionais, baseada na classificação da New York Heart Association para a insuficiência cardíaca (Tabela V). A avaliação funcional, por estar directamente relacionada com o prognóstico, constitui uma condição determinante na decisão terapêutica.

- A HP deve ser caracterizada quanto à etiologia ou doença associada, segundo a classificação de Evian-Veneza, revista em Dana Point em 2008
- Todos os doentes devem ser classificados funcionalmente segundo a classificação da NYHA/WHO

distal and proximal thromboembolism (TE) was abandoned, with the single designation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) adopted. The distinction between proximal and distal is, in fact, arbitrary and subjective and of little use in clinical practice. Patients with suspected or confirmed CTEPH need their suitability for endarterectomy evaluated in specialised medico-surgical units, as this procedure could mean a cure for the disease.

The last group of the Dana Point classification is composed of a heterogeneous group of diseases in which the mechanism of PH is unclear or multifactorial.

The current and former classifications group the diseases by physiopathological mechanism and accordingly work as treatment guidelines (Table IV).

Functional classification change in PH (WHO)

PH should be characterised in terms of its functional impairment and symptoms. In 1998 the WHO proposed classifying PH into four functional classes, based on the New York Heart Association classification of heart failure (Table V). As functional class is directly related to prognosis, it is a determining factor in the treatment approach.

- PH should be characterized in terms of its etiology or associated disease, using the Evian-Venice classification, as revised at Dana Point in 2008
- All patients should be assessed in terms of their functional class, using the NYHA / WHO classification

Tabela IV – Classificação clínica da HP e relação com estratégia terapêutica

Classificação	Tratamento
Hipertensão Arterial Pulmonar	Terapêutica farmacológica específica
HP devida a doença cardíaca esquerda	Terapêutica médica da insuficiência cardíaca; Correção cirúrgica de doença valvular, coronária ou pericárdica.
HP devida a doença pulmonar e/ou hipoxemia	Oxigénio; VNI; Terapêutica dirigida à doença pulmonar (ex. broncodilatadores); Terapêutica específica a ponderar quando a HP é desproporcional à esperada para a doença pulmonar*.
HP tromboembólica crónica	Endarterectomia pulmonar (EAP) se exequível; Terapêutica farmacológica específica na doença não operável ou persistência de HP pós EP*.
HP por mecanismo multifactorial ou desconhecido	Terapêutica dirigida à doença de base

* Definida e discutida em situações especiais

Table IV – Clinical classification of PH and relationship to treatment approach

Classification	Treatment
Pulmonary arterial hypertension	<i>Specific drug treatment</i>
PH caused by left heart disease	Heart failure medical treatment; surgical correction of valvular, coronary or pericardial disease.
PH caused by pulmonary disease and/or hypoxemia	Oxygen; NIV; treatment for pulmonary disease (e.g. bronchodilators); <i>Specific treatment</i> to be considered when the PH is not proportional to that expected in pulmonary disease*.
Chronic thromboembolic PH	Pulmonary endarterectomy (PEA) if feasible; <i>Specific drug treatment</i> in inoperable disease or PH persisting after PE*.
PH of multifactorial or unknown mechanism	Treatment aimed at the underlying disease

* defined and discussed in special situations

Avaliação diagnóstica

Suspeita clínica – Identificação

Os sinais e sintomas da HP são inespecíficos, estão muitas vezes mascarados, sendo frequentemente interpretados como pertencendo ao quadro clínico da doença de base associada¹⁰. O diagnóstico exige, por isso, um baixo limiar de suspeita e uma abordagem sistematizada das manifestações clínicas.

Na HP devida a doença cardíaca ou pulmonar (grupos 2 e 3), a clínica é dominada pela pato-

Diagnostic evaluation

Clinical suspicion – Identification

The signs and symptoms of PH are nonspecific, very often masked and frequently interpreted as part of the clinical picture of associated diseases¹⁰. Accordingly, diagnosis requires a high index of suspicion and a systematic approach to the clinical manifestations.

The clinical picture in PH caused by heart or lung disease (groups 2 and 3) is domi-

RECOMENDAÇÕES PARA A ABORDAGEM CLÍNICA DO DOENTE COM HIPERTENSÃO PULMONAR

Abílio Reis, Nelson Rocha, Rui Barros, Alfredo Martins, Filomena Oliveira, António Nunes Diogo, António Marinho da Silva, Sílvia Alvares, Teresa Shiang, Graça Castro, Ana Agapito

Tabela V – Classificação Funcional da Hipertensão Pulmonar modificada (OMS 1998)

Classe I: Doentes com HP, mas sem limitação da actividade física. A actividade física habitual não provoca dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope
Classe II: Doentes com HP e limitação ligeira da actividade física. Confortáveis em repouso. A actividade física habitual causa dispneia, fadiga dor torácica ou pré-síncope.
Classe III: Doentes com HP e limitação marcada da actividade física. Confortáveis em repouso. A mínima actividade física causa dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope.
Classe IV: Doentes com HP e incapazes de executar qualquer actividade física sem sintomas. Podem apresentar dispneia e/ou fadiga mesmo em repouso. O desconforto aumenta com a mínima actividade física. Apresentam sinais de insuficiência cardíaca direita.

Table V – The modified functional classification of pulmonary hypertension (WHO 1998)

Class I: Patients with PH, but no resulting limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue dyspnea or fatigue, chest pain or near syncope.
Class II: Patients with PH resulting in slight limitation of physical activity. These patients are comfortable at rest. Ordinary physical activity causes undue dyspnea or fatigue, chest pain or near syncope.
Class III: Patients with PH resulting in marked limitation of physical activity. These patients are comfortable at rest. Minimal physical activity causes undue dyspnea or fatigue, chest pain or near syncope.
Class IV: Patients with PH resulting in inability to perform any physical activity without symptoms. These patients manifest dyspnea and/or fatigue even at rest. Discomfort is increased by any physical activity. These patients manifest signs of right heart failure.

logia de base. Na HAP (grupo 1) a suspeita é eminentemente clínica e baseia-se na conjugação de sinais e sintomas (fadiga, dispneia, aperto torácico, síncope ou pré-síncope com o esforço), sobretudo quando em contexto de doença potencialmente associada a HAP e na ausência de patologia cardíaca esquerda ou pulmonar que, por si mesmas, justifiquem a clínica. Na HPTEC (grupo 4), a história pessoal ou familiar de tromboembolismo venoso ou de factores de risco para o mesmo, é fundamental para a suspeita clínica.

Dispneia de esforço e fadiga estão presentes na maioria dos doentes, decorrendo da incapacidade para responder ao esforço com aumento do débito cardíaco¹¹. Dor torácica relacionada com o esforço (angina) e síncope aparecem com o desenvolvimento de falência ventricular direita. A angina reflecte hipoperfusão miocárdica causada por sobrecarga do ventrículo direito e aumento das necessida-

nated by the base pathology. In PAH (group 1) suspicion is mainly clinical and based on a set of signs and symptoms (fatigue, dyspnea, chest pain, syncope or near syncope on physical effort), particularly in the presence of PAH-associated diseases and when there is no evidence of left heart or pulmonary disease. In CTEPH (group 4), a personal or family history of venous thromboembolism or risk factors for this is vital for clinical suspicion.

The majority of patients have dyspnea on exertion, and fatigue, resulting from their inability to respond to exertion with increased cardiac output¹¹. With development of right ventricular failure, exertion-related chest pain (angina) and syncope may appear. Angina reflects myocardial hypoperfusion caused by right ventricular overload and increased need for oxygen.

des de oxigénio. Em alguns casos, pode ser secundária a compressão dinâmica do tronco da coronária esquerda por uma artéria pulmonar dilatada, sobretudo quando o diâmetro da artéria pulmonar é superior a 40mm. A congestão hepática passiva, por insuficiência ventricular direita, pode causar anorexia e dor no hipocôndrio direito.

O sinal mais precoce de HP é o aumento da intensidade do componente pulmonar do segundo som (S2p)¹³. Com o desenvolvimento de falência ventricular direita ou bloqueio de ramo direito, o desdobramento de S2 torna-se progressivamente mais amplo. Pode aparecer um sopro de ejeção sistólico ou, na doença avançada, um sopro diastólico de regurgitação pulmonar. O aparecimento de um S4 ventricular direito e de lift para-esternal esquerdo ou sub-xifoideu, traduz o desenvolvimento de hipertrofia ventricular direita. A falência ventricular direita leva a hipertensão venosa sistémica que se manifesta por distensão venosa jugular patológica, hepatomegalia, pulsatilidade hepática, edemas periféricos e ascite. Podem ainda estar presentes um sopro de regurgitação tricúspide e um S3 ventricular direito. A cianose central só surge nas fases avançadas da doença, excepto na HP associada a *shunts* sistémico-pulmonares, onde pode aparecer precocemente.

A telerradiografia (Rx) do tórax e o electrocardiograma (ECG) são anormais em 80-90% dos casos e podem reforçar a suspeita clínica^{11,12}.

Os sinais radiológicos mais comuns de HP são o alargamento das áreas correspondentes às artérias pulmonares centrais e a atenuação da rede vascular periférica, resultando em campos pulmonares oligoémicos. O alargamento do bordo direito da silhueta cardíaca traduz dilatação da aurícula direita.

In some cases it is secondary to dynamic compression of the left coronary stem by a dilated pulmonary artery, particularly when the diameter of the pulmonary artery is over 40mm. Passive hepatic congestion caused by right ventricular failure can cause anorexia and pain in the right hypochondrium.

The earliest sign of PH is increased intensity of the pulmonary component of second sound (pS2)¹³. Development of right ventricular failure or right bundle-branch block leads to progressively wider splitting of S2. There could be a systolic ejection murmur or when detected at an advanced stage, a murmur of pulmonary valve regurgitation. A right ventricular S4 and left or parasternal subxiphoid lift indicates right ventricular hypertrophy. Right ventricular failure leads to systemic venous hypertension which manifests as pathological jugular vein distension, hepatomegaly, hepatic vein pulsatility, peripheral oedemas and ascites. There could also be a murmur of tricuspid regurgitation and a right ventricular S3. Central cyanosis only occurs in advanced stages of the disease, except in PH associated to systemic to pulmonary shunts, where it can appear early.

Chest X-ray and electrocardiogram (ECG) are abnormal in 80-90% of cases and may support clinical suspicion^{11,12}.

Radiological signs most frequently seen in PH are the enlargement of the areas corresponding to the central pulmonary arteries and attenuation of the peripheral vascular network, resulting in oligoemic pulmonary fields. Enlargement of the right border of the cardiac silhouette reflects right atrial dilatation. Decreased retrosternal space due to dilation of the right ventricle has been

Nas incidências de perfil, pode observar-se diminuição do espaço retrosternal por dilatação do ventrículo direito. As alterações radiológicas descritas, embora específicas, são pouco sensíveis. A sua ausência não exclui a presença de HP e a sua presença não se correlaciona com gravidade ou prognóstico¹⁴. O Rx de tórax pode, no entanto, ajudar a determinar a etiologia, quando mostra alterações sugestivas de doença pulmonar crónica (enfisema ou fibrose pulmonar). A sensibilidade (55%) e especificidade (70%) do ECG são insuficientes para o recomendar como método de rastreio¹¹. As alterações mais frequentemente encontradas são sinais de sobrecarga e/ou hipertrofia ventricular direita e dilatação auricular direita (desvio direito do eixo, R>S em V1, bloqueio completo ou incompleto de ramo direito e aumento da amplitude da onda P em DII). A presença destas alterações obriga a despistar HP. Independentemente do seu baixo valor diagnóstico, o ECG pode ter valor prognóstico, a presença de sinais de dilatação auricular direita ($P \geq 0.25\text{mV}$) faz aumentar em 2.8 vezes o risco de morte aos 6 anos¹².

- O diagnóstico de HP deve ser considerado em todos os doentes com sintomas sugestivos (dispneia, fadiga, dor torácica e síncope ou pré-síncope) sem doença cardíaco-respiratória que os justifique
- O ECG e o Rx do tórax são habitualmente anormais e podem reforçar a suspeita clínica; a sua normalidade não exclui, no entanto, a presença de HP

Detecção

O ecocardiograma é o exame complementar de diagnóstico de eleição para a detecção de HP. É um exame não invasivo, de fácil realiza-

seen. While the X-ray abnormalities described are specific, they lack sensitivity. Their absence does not rule out PH and their presence does not correlate with severity or prognosis¹⁴. Chest X-ray, however, can help to determine the etiology when it shows abnormalities suggesting chronic pulmonary disease (emphysema or pulmonary fibrosis).

ECG's sensitivity (55%) and specificity (70%) are insufficient to recommend it as a screening tool¹¹. The most frequently found abnormalities are signs of right ventricular overload and/or hypertrophy and right atrial dilation (right axis deviation, R wave larger than S wave in V1, complete or incomplete right bundle-branch block and increased amplitude of the P wave in DII). Their presence suggests that PH may be present. Irrespective of its low diagnostic value, ECG has prognostic value; signs of right auricular dilation ($P \geq 0.25\text{mV}$) increase the risk of death in 6 years by 2.8 times¹².

- A diagnosis of PH should be considered in all patients with suggestive symptoms (dyspnea, fatigue, chest pain and near syncope or syncope) with no cardiorespiratory disease to explain them
- ECG and chest X-ray are usually abnormal and may support clinical suspicion. Normal results do not rule out PH

Detection

Echocardiography is the gold standard ancillary diagnostic test for detecting PH. It is noninvasive, easy to perform, reproducible and patient-friendly. It allows the estimation of pulmonary artery systolic pressure, evalua-

ção, reproduzível e pouco incómodo para o doente. Permite estimar a pressão sistólica da artéria pulmonar, avaliar o tamanho das cavidades cardíacas, estudar a função ventricular e caracterizar situações que cursam com elevação das pressões nas cavidades direitas (patologia valvular, doença miocárdica e pericárdica primárias, e cardiopatias congénitas). Apesar de dependente de limitações técnicas e da população estudada, é considerado um exame sensível e específico para o diagnóstico, avaliação da gravidade e prognóstico da HAP¹⁵.

Achados ecocardiográficos

Pressões cronicamente elevadas na circulação pulmonar condicionam dilatação das cavidades direitas, hipertrofia ventricular direita e, posteriormente, disfunção ventricular direita. O septo interventricular (SIV) pode apresentar-se aplanado, com movimento anormal ou hipertrofiado, com uma relação SIV/parede posterior > 1. O ventrículo esquerdo (VE) adquire uma forma em D, com redução dos volumes diastólicos e sistólicos, mas com função sistólica global preservada. A presença de derrame pericárdico é consequência da deficiente drenagem linfática causada pelo aumento das pressões nas cavidades direitas. O prolapso da válvula mitral está relacionado com a redução do tamanho do VE. Os folhetos da válvula mitral podem apresentar alterações morfológicas (espessamento ou calcificação), na HP associada a doença do tecido conectivo.

Metodologia do estudo ecocardiográfico

Pode ser sistematizada em três etapas sequenciais: **estudo do coração direito**, que consiste essencialmente na avaliação das di-

tion of the size of cardiac chambers, study of ventricular function and detection of other diseases which may arise with increased right heart chamber pressure (valvular pathology, primary pericardial and myocardial disease and congenital cardiopathies). It has sufficient sensitivity and specificity to be useful for the diagnosis and evaluate the severity and prognosis of PH, although it is dependent on technical limitations and the population studied¹⁵.

Echocardiography findings

Chronically increased pulmonary circulation pressures lead to right chamber dilation, right ventricular hypertrophy and right ventricular dysfunction. The interventricular septum (IVS) is flattened, with abnormal or hypertrophic movement and an IVS thickness/back wall ratio >1. The left ventricle (LV) acquires a D shape, with decreased diastolic and systolic volumes but preserved systolic function. Pericardial effusion is a result of deficient lymphatic drainage caused by increased right chamber pressures. Mitral valve prolapse is related to decreased LV size. The mitral valve leaflets may present morphological abnormalities (thickening or calcification) in PH associated to connective tissue disease.

Echocardiographic study methodology

This can be divided into three sequential steps: **study of the right heart**, which is essentially evaluating the sizes of the right chambers, right ventricular function and calculating the sPAP and mPAP; **study of the left heart**, which should include map-

mensões das cavidades direitas, função ventricular direita e cálculo da PSAP e PAPm; **estudo do coração esquerdo** que deve incluir caracterização das estruturas valvulares, avaliação da espessura das paredes ventriculares, dimensões e morfologia das cavidades e avaliação da função ventricular (sistólica e diastólica se possível); **despiste de defeitos congénitos e doenças do pericárdio.**

Os *shunts* sistémico-pulmonares devem ser sistematicamente despistados, podendo ser útil complementar o exame com a administração de contraste endovenoso (soro fisiológico ou gelofusine agitados)¹⁶ e efectuar ecocardiograma transesofágico.

Dimensões das Cavidades Direitas e Artéria Pulmonar

Para uma visualização completa do VD é necessário realizar múltiplas incidências, nomeadamente para-esternal (eixo longo, curto, cavidades direitas), apical de quatro cavidades e subcostal.

As dimensões das cavidades direitas podem ser estimadas de forma qualitativa. Considera-se que há dilatação do VD quando, em para-esternal eixo longo, o seu diâmetro é $> 2/3$ do VE e em apical quatro cavidades quando as cavidades direitas são iguais ou superiores às esquerdas (este principio é válido apenas quando as cavidades esquerdas são de dimensões normais; quando estão dilatadas, a relação pode estar conservada e as cavidades direitas estarem dilatadas).

A câmara de saída do VD, o tronco e ramos principais da artéria pulmonar (AP) são avaliados na janela para-esternal (eixo curto). Na presença de HP grave, o tronco da AP e seus ramos estão dilatados (diâmetro superior a 2,8 cm).

ping the valvular structures, evaluating the thickness of the ventricular walls, dimensions and morphology of the chambers and evaluating ventricular function (systolic and diastolic if possible); **detection of congenital defects and pericardial diseases.**

Systemic to pulmonary shunts should be systematically investigated. Administering iv contrast (agitated saline solution or gelofusine)¹⁶ and transoesophageal echocardiography may be necessary.

Right chamber and pulmonary artery dimensions

Several views are necessary for a full visualisation of the RV, namely parasternal (long axis, short axis, right chambers), apical four chamber and subcostal views.

The dimensions of the right chambers can be estimated qualitatively. There dilation of the RV when its diameter in long parasternal is $>2/3$ of the LV and in apical four chamber view when the right chambers are the same size or larger than the left chambers. This latter principle is only valid when the left chambers are of normal sizes; when these are dilated, the relationship may be conserved and the right chambers dilated. The RV outflow track, the pulmonary trunk and main branches of the pulmonary artery (PA) are evaluated in the parasternal window view (short axis). When there is severe PH the PA trunk and its branches are dilated (diameter over 2.8 cm).

Right ventricular function

The standard international methods for quantifying right ventricular function

Função Ventricular Direita

Pelas características complexas da geometria do ventrículo direito (VD), e ao contrário do que acontece na avaliação da função ventricular esquerda (FVE), os métodos padronizados internacionais para a quantificação da função ventricular direita (FVD) estão menos estabelecidos. A determinação da fracção de ejeção (FE) pela regra de Simpson modificada não é adequada para a avaliação da FVD. O primeiro passo na avaliação da FVD é a sua análise qualitativa em normal ou ligeira, moderada ou gravemente comprometida.

O grau de *Excursão Sistólica do Anel Tricúspide* (ESAT) em direcção ao apex, permite estimar a FVD, uma excursão inferior a 1.5 cm traduz compromisso da FVD.

A avaliação por eco-Doppler tecidual (TDI) permite calcular a *Velocidade Lateral do Anel Tricúspide* (VLAT), uma velocidade inferior a 10cm/s indica FVD comprometida.

O *Índice de Tei Ventricular Direito* é outro parâmetro útil na avaliação da FVD e calcula-se através da seguinte fórmula: Tempo de contracção isovolumétrica + Tempo de relaxamento isovolumétrico/Tempo de ejeção. Quando há compromisso da FVD o tempo de ejeção está encurtado e o tempo de relaxamento isovolumétrico aumenta. Um índice de TEI superior a 0.40 indica FVD anormal.

Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar

A pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) é estimada através do jacto de insuficiência tricúspide (IT), presente em cerca de 75% dos doentes com HP. Na ausência de estenose pulmonar ou obstrução na câmara de saída do VD, a PSAP pode ser calculada pela equação de Bernoulli: $PSAP = V_{max}^2 \times 4 +$ Pressão média na Aurícula Direita (PADm)¹⁷.

(RVF) are less well established than those for evaluating left ventricular function (LVF), due to the complex geometric characteristics of the right ventricle (RV).

Measuring the ejection fraction (EF) using the modified Simpson rule is not suitable for evaluating RVF. The first step in evaluating RVF is qualitative evaluation of functional impairment: normal, mild, moderate or severe.

The degree of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) towards the apex allows estimation of RVF. A movement less than 1.5 cm means RVF failure.

Tissue Doppler imaging (TDI) allows lateral tricuspid annular velocity (LTAV) to be calculated. A velocity below 10cm/s means RVF failure.

Right ventricular Tei index (RVTei) is another useful tool for evaluating RVF. It is calculated using the isovolumetric contraction time + the isovolumetric relaxation time /ejection time. With RVF failure there is a shortened ejection time and increased isovolumetric relaxation time. A Tei index over 0.40 means RVF dysfunction.

Systolic pulmonary arterial pressure

Systolic pulmonary arterial pressure (sPAP) estimation is based on the peak velocity of the tricuspid regurgitation (TR) jet, present in around 75% of PH patients. When there is no pulmonary stenosis or obstruction of the RV outflow track, sPAP can be calculated using Bernoulli's equation: $sPAP = V_{max}^2 \times 4 +$ mean right auricular pressure (mRAP)¹⁷. V_{max} is the maximum velocity of the TR jet obtained by Doppler imaging and the mRAP is indirectly determined taking into account the diameter and

A V_{max} é a velocidade máxima do jacto de IT obtida por *CW-Doppler* e a PmAD é determinada indirectamente tendo em conta o diâmetro e variabilidade respiratória da veia cava inferior (VCI) (Tabela VI).

O limite superior normal da PSAP é de 37.2mmHg. PSAP superior a 40mmHg ocorre em 6% da população com mais de 50 anos e 5% dos doentes com IMC superior a 30Kg/m². Há uma forte correlação entre a PSAP estimada por ecocardiografia e por cateterismo direito. No entanto, o número significativo de falsos positivos obriga a confirmação do diagnóstico por cateterismo direito.

Avaliação do Coração esquerdo

O grau de distorção do VE provocado pela dilatação do VD pode ser quantificado através do *Índice de Excentricidade do VE* (IEVE). No eixo curto, o VE normal é redondo com diâmetros transversais e longitudinais iguais. Na presença de dilatação do VD, o diâmetro do VE perpendicular (D_1) ao septo interventricular (SIV) é menor que o diâmetro paralelo (D_2). O IEVE representa a razão D_2/D_1 , sendo considerado anormal quando > 1.2 .

respiratory variability of the inferior vena cava (IVC) (Table VI).

Normal upper sPAP limit is 37.2 mmHg. sPAP over 40 mmHg occurs in 6% of the population aged over 50 and in 5% of patients with BMI over 30 kg/m². There is a strong correlation between sPAP estimated by echocardiography and by right heart catheterization. The high number of false positives makes right heart catheterization mandatory.

Left heart evaluation

The degree of LV dysfunction caused by RV dilation can be measured by the left ventricular eccentricity index (LVEI). At the short axis, normal LV is round with equal transversal and longitudinal diameters. When there is RV dilation, the diameter of the perpendicular LV (D_1) at the interventricular septum (IVS) is less than the parallel diameter (D_2). LVEI is the D_2/D_1 ratio, abnormal when > 1.2 .

Tabela VI – Estimativa da PADm

Diâmetro da VCI de 17-20 mm com colapso inspiratório ou redução >50% e cavidades direitas de dimensões normais	5mmHg
Diâmetro da VCI de 17-20 mm com colapso inspiratório ou redução>50% e cavidades direitas dilatadas	10mHg-15mmHg
Diâmetro da VCI > 20 ou <25 mm sem variabilidade respiratória do seu diâmetro	15mmHg
Diâmetro da VCI \geq 25 mm sem variabilidade respiratória do seu diâmetro.	20 mmHg

Table VI – Estimating mRAP

IVC diameter 17-20 mm with inspiratory collapse or > 50% decrease and normal dimension right chambers	5 mmHg
IVC diameter 17-20 mm with inspiratory collapse or > 50% decrease and dilated right chambers	10 mHg-15 mmHg
IVC diameter > 20 or < 25 mm without respiratory variability of its diameter	15 mmHg
IVC diameter \geq 25 mm without respiratory variability of its diameter	20 mmHg

Tabela VII – Parâmetros recomendados na avaliação eco-cardiográfica

1. **Avaliação global**
 - a. Dimensões do VE
 - b. Função sistólica e diastólica do VE
 - c. Estruturas valvulares
 - d. Presença de cardiopatia congénita (shunt sistémico-pulmonar)
 - e. Presença e volume de derrame pericárdico
2. **Avaliação estrutural do ventrículo direito e artéria pulmonar**
 - a. Dimensões da aurícula e ventrículo direitos
 - b. Dimensões da artéria pulmonar e seus ramos principais
3. **Função ventricular direita**
 - a. Avaliação qualitativa da função ventricular direita
 - b. Índice de excentricidade do ventrículo esquerdo (IEVE)
 - c. Índice de Tei do ventrículo direito
 - d. Excursão sistólica do anel tricúspide (ESAT)
4. **Determinação da PSAP**
 - a. Velocidade do jacto de insuficiência tricúspide
 - b. Exclusão de obstáculo entre o VD e a AP
 - c. Diâmetro da veia cava inferior e presença de colapso inspiratório
 - d. Estimativa da PSAP

- O ecocardiograma é o meio auxiliar de diagnóstico de eleição para detecção de HP
- Ajuda mas não assegura o diagnóstico diferencial entre HP e HAP
- Deve ser complementado com injeção de contraste e com abordagem transesofágica para despiste de shunt sistémico-pulmonar
- Permite avaliar função VD e obter parâmetros de gravidade e prognóstico
- Deve integrar os exames de seguimento do doente com HAP

Confirmação

O cateterismo cardíaco direito é obrigatório para a confirmação de HP. Faculta, além dis-

Table VII – Recommended parameters in echocardiographic evaluation

1. **Overall evaluation**
 - a. LV dimensions
 - b. LV systolic and diastolic function
 - c. Valvular structures
 - d. Any congenital cardiopathy (systemic to pulmonary shunt)
 - e. Any pericardial effusion and its volume
2. **Structural evaluation of right ventricle and pulmonary artery**
 - a. Right atrial and ventricular dimensions
 - b. Pulmonary artery and its main branches dimensions
3. **Right ventricular function**
 - a. Qualitative evaluation of right ventricular function
 - b. Left ventricular eccentricity index (LVEI)
 - c. Right ventricular Tei index
 - d. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)
4. **Determining sPAP**
 - a. Tricuspid insufficiency regurgitant jet velocity
 - b. Exclusion of obstacle between RV and PA
 - c. Diameter of inferior vena cava and any inspiratory collapse
 - d. Estimated sPAP

- Echocardiogram is the gold standard ancillary diagnostic tool for detecting PH
- It helps in the differential diagnosis between PH and PAH
- It should be complemented with injection of contrast medium and a transoesophageal approach to uncover any systemic to pulmonary shunt
- It allows evaluation of RV function and severity and prognosis parameters
- It should be included in the follow-up of the patient with PAH

Confirmation

Swan-Ganz catheterization is mandatory to confirm PH. It further provides a set of hemodynamic parameters indispens-

so, um conjunto de parâmetros hemodinâmicos indispensáveis para o diagnóstico etiológico, estratificação da gravidade, definição do prognóstico e decisão terapêutica (Tabela VIII)¹⁸. É ainda útil na identificação, caracterização e decisão terapêutica dos *shunts* sistémico-pulmonares. Em doentes com PSAP ≤ 50 mmHg, estimada por ecocardiografia, a realização de cateterismo direito deverá ser ponderada consoante a idade, suspeita clínica e comorbilidades. **Em nenhuma**

able for diagnostic etiology, stratification of severity, defining prognosis and treatment decision (Table VIII)¹⁸. It is of further use in the identification, characterization and management of systemic to pulmonary shunts. In patients with sPAP ≤ 50 mmHg estimated by echocardiography, Swan-Ganz catheterization should be considered according to the patient's age, clinical suspicion and co-morbidities. **Under no circumstances should PAH-specific drug treatment be administered without performing Swan-Ganz**

Tabela VIII – Parâmetros necessários no Cateterismo Cardíaco Direito

-
1. Medidas de pressão
 - a. Pressão Arterial Sistémica (PAS)
 - b. Pressão média Aurícula Direita (PADm)
 - c. Pressão Ventrículo Direito (PVD)
 - d. Pressão Arterial Pulmonar
 - i. Sistólica (PSAP)
 - ii. Média (PAPm)
 - iii. Diastólica (PAPd)
 - e. Pressão de Encravamento Capilar Pulmonar (PECP)*
 - f. Pressão Auricular Esquerda (se detectado foramen oval patente ou defeito do septo auricular)
 2. Amostras de sangue para oximetria
 - a. Arterial Sistémica
 - b. Aurícula esquerda se abordada
 - c. Arterial Pulmonar (mistura venosa)
 - d. Veia cava superior e inferior**
 - e. Aurícula e ventrículo direitos**
 3. Variáveis calculadas
 - a. Débito e Índice Cardíaco
 - b. Resistências Vasculares Sistémicas e Pulmonares
 - c. Gradiente transpulmonar (diferença entre PAPm e PECP)
 4. Outros
 - a. Teste de vasoreactividade aguda com reavaliação das variáveis referidas anteriormente (excepto situações referidas no texto)
-

* Ou pressão telediastólica do VE se encravamento não conseguido ou duvidoso

** Quando indicadas (suspeita de shunt sistémico-pulmonar)

Table VIII – Parameters necessary for Swan-Ganz Catheterization

-
1. Pressure measurements
 - a. Systemic arterial pressure (SAP)
 - b. Mean right atrial pressure (mRAP)
 - c. Right ventricular pressure (RVP)
 - d. Pulmonary Arterial Pressure
 - i. Systolic (sPAP)
 - ii. Mean (mPAP)
 - iii. Diastolic (dPAP)
 - e. Pulmonary capillary wedge pressure (PCWP)*
 - f. Left atrial pressure (if patent foramen ovale or atrial septal defect detected)
 2. Blood samples for gas analysis
 - a. Systemic arterial
 - b. Left atrial if approached
 - c. Pulmonary arterial (mixed venous)
 - d. Superior and inferior vena cava**
 - e. Right atrial and ventricular**
 3. Variables calculated
 - a. Cardiac output and index
 - b. Systemic and pulmonary vascular resistance
 - c. Transpulmonary gradient (difference between mPAP and PCWP)
 4. Others
 - a. Acute vasoreactivity test with re-evaluation of the abovementioned variables (except in the situations mentioned in the text)
-

* Or LV telediastolic pressure if there is no or unclear wedge

** When indicated (suspected systemic to pulmonary shunt)

circunstância deve ser introduzido tratamento farmacológico específico para a HAP sem realização de cateterismo direito e teste de reactividade vascular aguda.

O cateterismo direito deve ser complementado com um teste de vasoreactividade aguda (TVRA) em todos os doentes com HP e com PECP normal. Quando esta está aumentada ou há suspeita clínica de doença veno-oclusiva ou de hemangiomas capilar pulmonar, deve ser bem ponderada a sua realização, pelo risco de desencadear um edema agudo do pulmão. Os fármacos mais utilizados no TVRA são o óxido nítrico inalado e o epoprostenol e a adenosina intravenosos (Tabela IX). O iloprost inalado, embora menos referido na literatura, vem sendo cada vez mais utilizado, nomeadamente nos países germanófilos¹⁹ e será incluído na lista de fármacos recomendados para o TVRA nas orientações saídas do *4th World Symposium on Pulmonary Hypertension*⁹. O TVRA é considerado positivo quando há uma queda da PAPm superior a 10 mmHg e para valores absolutos inferiores a 40 mmHg, desde que não haja diminuição do débito cardíaco.

catheterization and the acute vascular reactivity test.

Swan-Ganz catheterization should be complemented with acute vasoreactivity test (AVT) in all patients with PH and normal PCWP. When this is increased or there is clinical suspicion of veno-occlusive disease or pulmonary capillary haemangiomatosis, performing an AVT should be carefully considered as there is the risk of triggering acute oedema of the lung. The drugs most frequently used in AVT are inhaled nitric oxide and iv epoprostenol and adenosine (Table IX). Inhaled iloprost is less cited in the literature but is becoming increasingly more used, mainly in Germanic countries¹⁹ and will be included on the list of drugs recommended in AVT in the guidelines emerging from the 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension⁹. AVT is taken as positive when there is a fall in mPAP over 10 mmHg and for absolute values below 40 mmHg with no decrease in cardiac output.

Tabela IX – Fármacos utilizados no teste de vasoreactividade aguda

Fármaco	Via	Semi-vida	Dose ^(a)	Aumento ^(b)	Duração ^(c)
Epoprostenol	Intravenosa	3min	2-12 ng/Kg/min	2 ng/Kg/min	10 min
Adenosina	Intravenosa	5-10 seg	50-350 ug/Kg/min	50 ug/Kg/min	2 min
Oxido Nítrico	Inalatória	15-30seg	10-20 ppm	–	5 min
Iloprost	Inalatória	20 – 30 min	20ug	Dose única	10 min

^(a) Dose inicial e máxima sugerida; ^(b) Aumento sequencial da dose; ^(c) Duração da administração em cada passo

Table IX – Drugs used in acute vasoreactivity tests

Drug	Route	Half-life	Dose ^(a)	Increase ^(b)	Length ^(c)
Epoprostenol	Iv	3 min	2-12 ng/kg/min	2 ng/kg/min	10 min
Adenosine	Iv	5-10 secs	50-350 ug/kg/min	50 ug/kg/min	2 min
Nitric oxide	Inhaled	15-30 secs	10-20 ppm	–	5 min
Iloprost	Inhaled	20-30 min	20ug	Single dose	10 min

^(a) Suggested initial and maximum dose; ^(b) Sequential increase of dose; ^(c) Length of administration in each person

Considerações especiais

Estudo hemodinâmico com o exercício – é controversa a sua realização e interpretação, pela ausência de consenso quanto às modalidades e protocolos de exercício. Pode ser útil no estudo de doentes com HP *borderline* e em populações em risco¹⁸.

Avaliação da PECP – o valor da PECP é um dos parâmetros mais importantes a obter no cateterismo direito, porque permite distinguir entre hipertensão arterial e venosa pulmonar. Razões várias, de ordem técnica ou clínica, podem levar a resultados incorrectos. As razões de natureza técnica mais frequentes são a insuficiente ou excessiva progressão do cateter, com obtenção de PECP falsamente elevada. Deve ser prestada especial atenção à configuração da curva de pressão durante o encravamento; no caso de dúvida deve ser retirada amostra de sangue para comparação com os valores do sangue arterial. Na impossibilidade de obter uma PECP fiável deve ser avaliada a pressão telediastólica do VE por cateterismo esquerdo¹⁸.

Nos doentes com disfunção VE e suspeita de HP venosa por patologia do coração esquerdo, nomeadamente nos já medicados e controlados, com PECP no limite do normal, deve ser feito teste de sobrecarga hídrica com soro salino (500cc) e reavaliação da PECP.

Shunts sistémico-pulmonares – devem ser sempre considerados na programação do estudo hemodinâmico, especialmente se não foi realizado ecocardiograma transtorácico com contraste ou transesofágico. A avaliação hemodinâmica deve incluir colheitas de sangue para estudo da SatO₂ nos vários locais referidos na Tabela VII.

Special considerations

Hemodynamic study during exercise – there is controversy over performing and interpreting this study as there is no consensus on forms of exercise and protocols. It can be of use in studying patients with borderline PH and in at-risk populations¹⁸.

PCWP evaluation – PCWP value is one of the most important parameters to obtain in Swan-Ganz catheterization as it allows arterial hypertension to be distinguished from pulmonary venous hypertension. There are several reasons, including those of a technical or clinical nature, which could lead to incorrect results. The technical difficulties most frequently seen are insufficient or excessive catheter progression resulting in a falsely high PCWP. Particular attention must be paid to the configuration of the pressure curve during the wedge. If there is any doubt, a blood sample should be taken to compare arterial blood values. If it is impossible to obtain a reliable PCWP, LV telediastolic pressure should be evaluated by left heart catheterization¹⁸.

In patients with LV dysfunction and suspected venous PH due to left cardiac pathology, namely in patients already medicated and managed, with normal PCWP, hydric overload test with saline solution (500 cc) should be performed and PCWP re-evaluated.

Systemic to pulmonary shunts – these should also be considered in hemodynamic study, particularly if transthoracic echocardiogram with contrast medium or transoesophageal echocardiogram has not been performed. Hemodynamic evaluation should also include taking blood samples for SatO₂ analysis from the sites mentioned in Table VII.

O cateterismo direito, quando realizado em centros experientes, tem morbidade e mortalidade muito baixas, 0.3% e 0.05% respectivamente¹⁹.

- A confirmação de HP exige a realização de cateterismo direito
- A afirmação de HAP obriga à exclusão de PECP elevada
- O TVRA é indispensável para a decisão terapêutica

Swan-Ganz catheterization carried out in experienced centres has a very low morbidity (0.3%) and mortality (0.05%)¹⁹.

- Confirming PH requires Swan-Ganz catheterization
- Confirmed PAH means ruling out increased PCWP
- AVT is indispensable in the treatment decision

Investigação etiológica

Detectada e confirmada a HP, a avaliação subsequente tem por objectivos definir a classe clínica e a etiologia. A caracterização etiológica irá determinar o tratamento apropriado.

O ecocardiograma, decisivo na detecção da HP, permite documentar a presença de doença cardíaca esquerda, patologia valvular ou pericárdica. A HP, neste contexto, deve-se a um processo passivo de aumento de pressões nas câmaras esquerdas com subsequente aumento da pressão venosa e arterial pulmonares. O estudo da circulação pulmonar por cateterismo direito permite determinar o gradiente transpulmonar, pressões de encravamento capilar pulmonar e da aurícula direita, ajudando assim a excluir HP secundária a doença cardíaca esquerda. A disfunção diastólica do VE é frequentemente sub-avaliada no ecocardiograma e muitas vezes só é documentada com a avaliação da PECP, durante o cateterismo direito, e por vezes, nos doentes compensados, só com recurso a teste de sobrecarga hídrica ou de esforço. O tratamento nestas situações é dirigido à doença subjacente.

O ecocardiograma deve ser complementado com injeção de contraste para despiste de *shunts* sistémico-pulmonares. Na maioria das

Etiological study

Once PH is detected and confirmed, subsequent evaluation is intended to determine the clinical class and the etiology. Etiological characterisation determines the appropriate treatment.

Echocardiogram, decisive in detecting PH, allows documentation of left heart disease and valvular or pericardial pathology. Here PH is a passive process of increased left heart chamber pressures with subsequent increased venous and pulmonary artery pressure. Swan-Ganz catheterization study of pulmonary circulation allows the transpulmonary gradient, pulmonary capillary wedge and right auricular pressure to be studied, in this way helping to rule out secondary PH and left heart disease. Diastolic dysfunction of the LV is frequently undervalued in echography and often just documented on PCWP evaluation during Swan-Ganz catheterization. In some patients it is only detected during hydric overload test or on exertion. Treatment in these cases is aimed at the underlying disease.

Echocardiogram should be complemented with injection of contrast medium to rule out any systemic to pulmonary shunt. In the majority of situations transoesophageal

situações, é necessário realizar o eco transesofágico para melhor caracterização do defeito intracardíaco. Na presença de *shunt*, a caracterização hemodinâmica é também fundamental para melhor definição do shunt e avaliação das pressões e resistências, dados necessários para definir a atitude terapêutica, nomeadamente a oportunidade para cirurgia de correcção.

- Nos doentes com HP o ecocardiograma deve avaliar sinais de doença cardíaca esquerda (incluindo função sistólica e diastólica), doença valvular e pericárdica
- O ecocardiograma com contraste (transtorácico e/ou transesofágico) deve ser realizado a todos os doentes com HP

echography is necessary to better characterise the intracardiac defect. If there is shunt, hemodynamic profiling is also vital for a better definition of the shunt and evaluation of the pressures and resistances. These data are necessary to define the treatment approach, namely the possibility of corrective surgery.

- In PH patients echocardiogram should evaluate signs of left heart disease (including systolic and diastolic function), valvular and pericardial disease
- Contrast medium echocardiogram (transthoracic and/or transoesophageal) should be performed in all PH patients

A exclusão de HP associada a doença pulmonar e/ou hipoxemia implica estudo por imagem (Rx de tórax, complementado se necessário por TAC) e estudo funcional respiratório (PFR) com gasometria do sangue arterial e capacidade de difusão do CO (DL_{CO}). Na HP sem doença pulmonar subjacente, as PFRs revelam volumes estáticos e dinâmicos normais e caracteristicamente diminuição da DL_{CO} . Em 20% dos casos pode haver um síndrome restritivo ligeiro. A TAC torácica permite caracterizar não só o parênquima pulmonar mas também as dimensões das artérias pulmonares e das câmaras cardíacas, nomeadamente do ventrículo direito. Na suspeita de doença do interstício pulmonar a TAC deve ser realizada com técnica de alta resolução (TCAR).

Os doentes com suspeita de síndromes de hipoventilação alveolar devem ser submetidos a estudo polissonográfico. A HP associada a estes síndromes é habitualmente ligeira, não ultrapassando os 50mmHg de PSAP e melhora com a correcção/tratamento do distúrbio do sono.

Ruling out PH associated to pulmonary disease and/or hypoxemia requires imaging tests (chest X-ray, if necessary complemented with CT scan) and lung function tests (LFT) with blood gas analysis and CO diffusion capacity (DL_{CO}). In PH with no underlying lung disease, LFT show normal static and dynamic volumes and characteristic decreased DL_{CO} , although 20% of patients could have mild restrictive syndrome. Chest CT scan allows characterization of the pulmonary parenchyma and pulmonary artery and heart chamber dimensions, particularly of the right ventricle. When interstitial lung disease is suspected, high resolution CT scan (HRCT) should be performed.

Patients with suspected alveolar hypoventilation syndromes should undergo polysomnography. The PH associated to these syndromes is usually mild, not going beyond 50 mmHg sPAP and improve with correction/treatment of the sleep dysfunction.

A hipoxemia durante o sono é frequente nos doentes com HP pelo que todos os doentes devem fazer estudo da saturação de O₂ durante o sono¹¹

Nos doentes com doença respiratória crónica que apresentem HP desproporcionada à doença subjacente (PSAP superior a 55mmHg), deve ser equacionada outra causa adicional para a HP. Não há evidência de qualquer benefício em tratar a HP devida a doença respiratória crónica com fármacos específicos. Um trabalho recentemente publicado mostrou que a terapêutica específica pode ser prejudicial neste grupo de doentes²⁰.

- Todos os doentes com HP devem efectuar PFR com espirometria, volumes estáticos e dinâmicos, difusão de CO e gasometria arterial.
- A todos os doentes com HP deve ser realizado estudo de imagem pulmonar (Rx de tórax, complementado por TAC se necessário) na avaliação inicial para exclusão de doença pulmonar associada.
- A TAC torácica permite caracterizar melhor o parênquima pulmonar, as dimensões das artérias pulmonares e ventrículo direito e deve incluir técnica de alta resolução na suspeita de doença do interstício pulmonar.
- O estudo do sono não está recomendado em todos os doentes com HP. Deve ser realizado somente quando há suspeita clínica de HP associada a síndromes de hipoventilação alveolar (apneia do sono / obesidade com hipoventilação).
- A todos os doentes com HP deve ser avaliada a saturação de O₂ durante o sono

A HP devida a tromboembolismo pulmonar crónico (HPTEC) é uma situação frequente e potencialmente curável pelo que deve ser considerada em todos os doentes com HP. O risco de HPTEC após embolia pulmonar

Hypoxemia during sleep is frequent in PH patients and as such all patients should undergo sleep O₂ saturation¹¹

In patients with chronic respiratory disease who present PH disproportionate to the underlying disease (sPAP over 55 mmHg), another additional cause of PH should be considered. There is no benefit to using specific drugs to treat PH caused by chronic respiratory disease. A recently published work showed that specific treatment may be harmful in this patient group²⁰.

- All PH patients should undergo LFT using spirometry, static and dynamic volumes, CO diffusion and blood gas analysis
- All PH patients should undergo lung imaging studies (chest X-ray, complemented by CT scan if necessary) in the initial work-up to rule out associated lung disease
- Chest CT scan allow better mapping of the pulmonary parenchyma, the dimensions of the pulmonary arteries and right ventricle and should include high resolution CT scan when interstitial lung disease is suspected
- Sleep study is not recommended in all PH patients. It should only be performed when there is clinical suspicion of PH associated to alveolar hypoventilation syndromes (sleep apnea / obesity with hypoventilation)
- Sleep O₂ saturation should be evaluated in all PH patients

PH caused by chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is frequently seen and potentially curable and as such should be considered in all PH patients. The documented risk of CTEPH after pulmonary embolism is around 3.8% at 2 years^{21,22}. Accordingly echocardiographic re-evaluation is recommended 6-12 weeks after the initial event in cases

documentada é de cerca de 3.8% aos 2 anos^{21,22}. Por este motivo está recomendada reavaliação ecocardiográfica 6 a 12 semanas após o evento inicial, nos casos de embolia pulmonar com HP na apresentação.

A cintigrafia pulmonar (CP) de ventilação/perfusão tem sensibilidade e especificidade elevadas (> 90%) para o diagnóstico de HP-TEC e um exame normal exclui o diagnóstico. Com CP sugestiva ou quando subsiste alta suspeita clínica de TEP crónico, deve ser realizada Angio-TAC para melhor definição anatómica e avaliação da extensão da doença. Apesar dos avanços técnicos conseguidos com a tomografia axial computadorizada, continua a ser recomendado estudo com angiografia pulmonar clássica nos doentes com HPTEC, para uma boa caracterização anatómica, decisão de operabilidade e estratégia cirúrgica.

Na HPTEC por TEV idiopático deve ser feito despiste de trombofilia que deve incluir anticorpos anti-cardiolipina, anti-fosfolípidos e anticoagulante lúpico.

of pulmonary embolism with PH on presentation.

Ventilation perfusion (V/Q) pulmonary scintigraphy has a high sensitivity and specificity (>90%) for diagnosing CTEPH and normal test results rule out the diagnosis. When there is a suggestive pulmonary scintigraphy result or a high index of clinical suspicion of chronic PTE, CT angiography should be performed for a better anatomical definition and evaluation of the extent of the disease. Despite the technical advances made possible by axial CT scan, classic pulmonary angiography is still recommended in patients with CTEPH for a good anatomical characterisation, the decision to operate and the surgical strategy.

In CTEPH caused by idiopathic VTE, any thrombophilia must be uncovered. This should include anticardiolipin and antiphospholipid antibodies and lupus anticoagulant.

- A todos os doentes com HAP, deve ser efectuada cintigrafia pulmonar de ventilação/perfusão para exclusão de HPTEC. Um exame normal exclui o diagnóstico
- Todos os doentes com HAP e cintigrafia pulmonar anormal devem efectuar Angio-TAC para melhor caracterização anatómica;
- A angiografia pulmonar está indicada nos doentes com HPTEC se candidatos a terapêutica cirúrgica;
- A Angio-TAC e a angiografia pulmonar devem ser realizadas em centros com equipamentos adequados e com experiência na execução e interpretação destes exames.
- A angiografia pulmonar para decisão de operabilidade deve ser executada no centro cirúrgico que a vai efectuar.

- Ventilation perfusion pulmonary scintigraphy should be performed in all PH patients to rule out CTEPH. A normal test result rules it out
- All PAH patients with an abnormal ventilation perfusion pulmonary scintigraphy result should undergo CT angiography for a better anatomical definition
- Pulmonary angiography is indicated for patients with CTEPH if candidates for surgical treatment
- CT angiography and pulmonary angiography should be performed in centres with suitable equipment which are experienced in performing and interpreting these tests
- Pulmonary angiography to decide on suitability for surgery should be performed in the surgical centre which will perform the operation

A HAP é frequente na Esclerodermia, com uma incidência de 0.61/100 doentes/ano²³, sobretudo na forma cutânea limitada com anticorpos anti-centrómero, na forma difusa com U3-RNP e na doença mista do tecido conjuntivo com anticorpos U1-RNP²⁴. Na Esclerodermia a HP pode resultar de várias causas, nomeadamente de doença cardíaca esquerda e doença intersticial pulmonar, pelo que devem ser seleccionados os exames adequados para a sua caracterização (cateterismo direito, estudo de imagem e função respiratória). A associação de HP com outras doenças do tecido conjuntivo é possível, mas menos frequente.

Cerca de 0.5% dos doentes com infecção pelo VIH desenvolvem HAP²⁵. Devem ser consideradas, no entanto, outras causas de HP frequentemente presentes neste grupo de doentes (doença respiratória crónica e tromboembolismo pulmonar).

Outras causas raras de HP (doença tiroideia, hepática, sarcoidose) devem ser equacionadas na avaliação clínica e complementar inicial do doente, sempre perante um contexto clínico apropriado.

- A avaliação analítica inicial do doente com HAP deve incluir: hemograma, bioquímica, função tiroideia, estudo imunológico (complemento, auto-anticorpos - ANA's, anti-Scl70, anti-centrómero, U1-RNP e U3-RNP) e serologias para o VIH.

A prevalência da HP nos doentes com doença hepática crónica submetidos a transplante hepático ronda os 4%²⁶. A história clínica e a ecografia abdominal são importantes para a confirmação da doença hepática e da hipertensão portal. O eco-doppler abdominal pode ajudar na diferenciação entre hiperten-

PAH is frequently seen in scleroderma, with an incidence of 0.61/100 patients/year²³, particularly in the limited cutaneous form with anticentromere antibodies, in the diffuse form with U3-RNP and in mixed connective tissue disease with U1-RNP antibodies²⁴. In scleroderma PH can stem from various causes, namely from left heart disease and interstitial lung disease, and as such the most suitable tests to characterise it should be chosen (Swan-Ganz catheterization, imaging and lung function). PH associated with other connective tissue disease is possible but less frequently seen.

Around 0.5% of HIV patients develop PAH²⁵. Other causes of the PH frequently seen in this patient group (chronic respiratory disease and pulmonary thromboembolism) should be considered.

Other rare causes of PH (thyroid disease, hepatic disease, sarcoidosis) should be considered in the patient's initial clinical evaluation and ancillary diagnostic work-up, whenever there is an appropriate clinical picture.

- The initial work-up in the PAH patient should include a complete blood count, biochemical analysis, thyroid function, imaging (complement, autoantibodies - ANAs, anti-Scl70, anticentromere, U1-RNP and U3-RNP) and serum HIV testing

The prevalence of PH in patients with chronic hepatic disease undergoing liver transplantation is around 4%²⁶. The clinical history and abdominal echography are important in confirming hepatic disease and portal hypertension. Abdominal Doppler ultrasound can be of use in differentiating between passive portal hypertension sec-

são portal passiva, secundária a falência cardíaca direita, e hipertensão portal associada a cirrose hepática ou trombose portal.

- Todos os doentes com hipertensão portal e cirrose hepática, candidatos a transplante hepático, devem ser avaliados para despiste de HP.
- Nos doentes com HP de causa não esclarecida e suspeita de doença hepática crónica, a ecografia abdominal e/ou documentação de hipertensão portal deve levantar a suspeita de hipertensão portopulmonar

ondary to right heart failure and portal hypertension associated to cirrhosis or portal thrombosis.

- All patients with portal hypertension and cirrhosis candidates for liver transplantation should be evaluated for PH
- In patients with PH of unknown cause and suspected chronic hepatic disease, abdominal echography and/or the presence of portal hypertension should be assessed for portopulmonary hypertension

A investigação etiológica da HP deve ter sempre em consideração o quadro clínico do doente, a frequência das patologias associadas, a disponibilidade dos exames recomendados e a experiência na sua execução e interpretação. Devem ser sempre pesquisados e valorizados os sinais e sintomas de doenças potencialmente associadas a HP, que devem servir de guia para a investigação. A causa mais frequente de HP é a doença do coração esquerdo, particularmente no idoso e no doente com factores de risco vascular, seguida da doença respiratória e tromboembólica crónicas. Quanto aos meios auxiliares para o diagnóstico, nomeadamente quanto aos métodos invasivos e técnicas que exigem equipamentos adequados e experiência de execução e interpretação, deve sempre ser ponderada a sua realização em centros adequadamente equipados e com experiência comprovada. O algoritmo de investigação recomendado na Tabela X tem em conta estes pressupostos.

Estratificação da gravidade

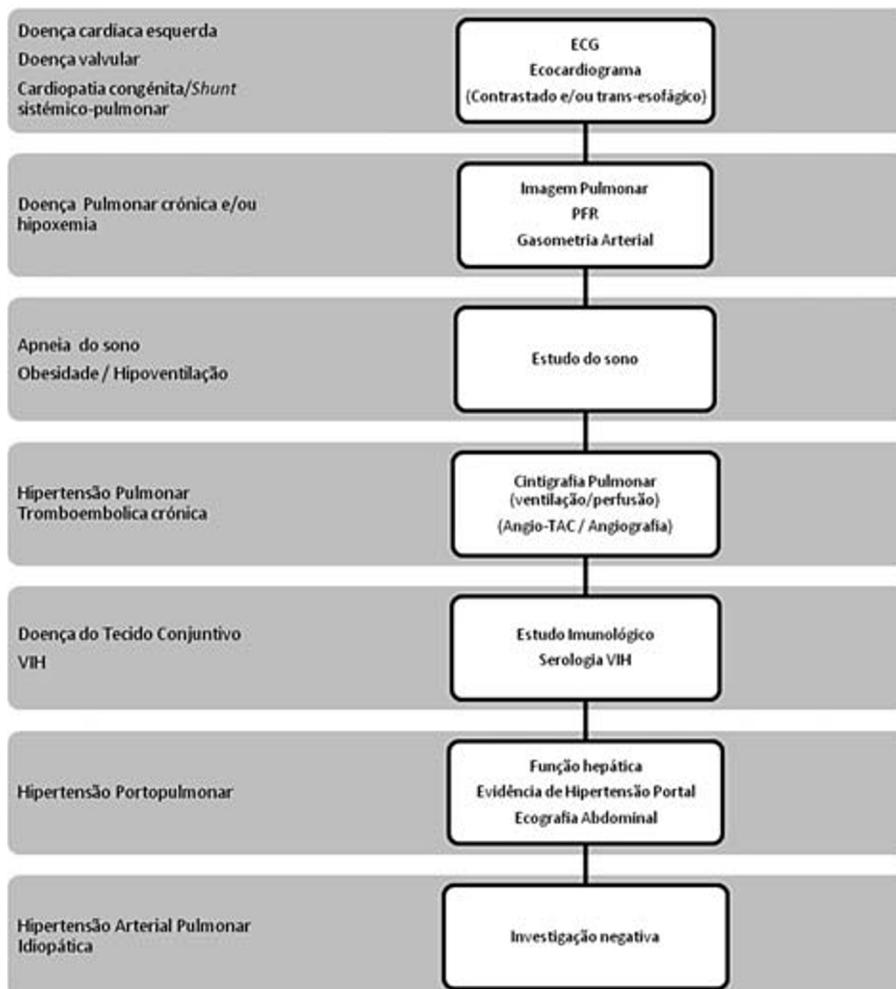
O prognóstico da HP difere conforme a classe clínica, sendo pior na HAPI e na HAP associada a DTC, nomeadamente Esclero-

Etiological investigation of PH should always consider the patient's clinical picture, the frequency of the associated pathologies, the availability of the recommended tests and the experience in their performance and interpretation. Signs and symptoms of diseases potentially associated to PH should always be investigated and taken into account and should serve to guide the work-up. The most frequent cause of PH is left heart disease, particularly in the elderly and patients with vascular risk factors. This is followed by chronic respiratory disease and thromboembolism. Ancillary diagnostic tests, particularly invasive ones and techniques which need suitable equipment and expertise, should always be performed in experienced centres. The investigation algorithm recommended in Table X takes these considerations into account.

Stratification of severity

PH prognosis differs according to the clinical class involved. It is worse in IPAH and PAH associated to CTD, namely scleroderma, and better in PAH caused by congenital systemic to pulmonary shunts. In addition

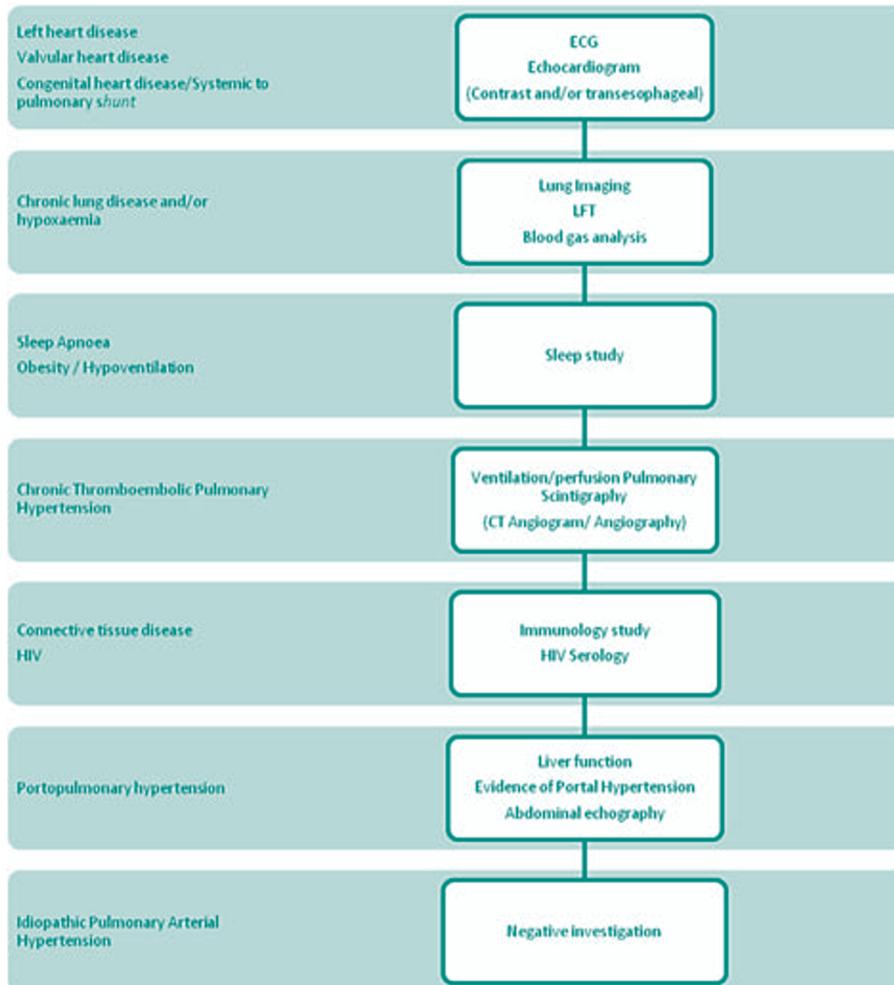
Tabela X – Algoritmo de investigação etiológica



dermia, e melhor na HAP devida a *shunts* sistémico-pulmonares congénitos. Além da classe, há um conjunto de variáveis clínicas e laboratoriais (Tabela XI) que se correlacionam com a gravidade e o prognóstico da HP. A avaliação conjunta da classe clínica e dessas múltiplas variáveis tem um valor preditivo maior que cada um dos parâmetros isoladamente²⁷ (Tabela XI).

to the class, there are several clinical and laboratory variables (Table XI) related with severity and prognosis in PH. Joint evaluation of clinical class and these variables have a greater predictive value than any single parameter²⁷ (Table XI).

Table X – Investigation algorithm



Classificação Funcional

A classe funcional basal da OMS (Tabela V) possui um valor prognóstico preditivo bem definido. A presença de falência ventricular direita, antes do início da terapêutica, tem valor prognóstico preditivo negativo^{1,28}.

Functional classification

The WHO base functional classification (Table V) has a well-defined predictive prognostic value. Right ventricular failure prior to treatment has a negative predictive prognostic value^{1,28}.

Capacidade para o esforço

O Teste dos Seis Minutos de Marcha (TSMM) tem um valor bem estabelecido na

Exercise capacity

The six-minute walk test (6MWT) is of proven value in evaluating PH patients.

avaliação dos doentes com HP. Os valores basais do teste correlacionam-se com a classe funcional, os parâmetros hemodinâmicos e a sobrevivência²⁹. A avaliação seriada é útil no seguimento e determinação da resposta ao tratamento⁵. O valor prognóstico preditivo do teste baseia-se na distância absoluta alcançada e não do aumento da distância percorrida²⁸. Nos doentes em classe funcional III e IV, um TSM ≤ 250 mts pré tratamento ou < 380 mts após 3 meses de tratamento é indicador de pior prognóstico. Para distâncias percorridas superiores a 450m o teste perde sensibilidade e é, por este motivo, de menor utilidade em doentes em classe funcional I ou II. O TSM deve ser realizado segundo normas padronizadas³⁰ e incluindo avaliação e registo da frequência cardíaca e saturação de O₂ mínimas e máximas, bem como da fadiga e dispnéia pré e pós teste, segundo as escalas aconselhadas (Borg). Os resultados devem ser interpretados em função dos valores teóricos para o doente, tendo em atenção a idade, o peso e a altura³¹. Para efeitos de monitorização da eficácia terapêutica, devem ser efectuados 2 a 3 testes basais e seleccionado o melhor deles para comparação futura. A Prova de Esforço Cardiopulmonar (PEC) é tecnicamente mais complexa. Pode ser útil em doentes em classe I ou II em que o TSM não é tão informativo. Um VO₂ máximo < 10.4 ml/Kg/min associa-se a pior prognóstico⁵.

Parâmetros ecocardiográficos

A função sistólica do ventrículo direito, dimensões da aurícula direita (área da AD > 27 cm²), índice de excentricidade do ventrículo esquerdo (> 1.2), Índice Tei (> 0.83) e a presença de derrame pericárdico têm implicações prognós-

The test's base values correlate with functional classification, hemodynamic parameters and survival²⁹. Serial evaluation is useful in follow-up and assessing response to treatment⁵. The test's predictive value is based on the total distance walked and not on the increase in the distance attained²⁸. In patients in functional class III and IV, a 6MWT ≤ 250 mts pretreatment or < 380 mts after 3 months of treatment indicates a worse prognosis. In distances over 450m the test loses sensitivity and as such is of less use in patients in functional class I or II. The 6MWT should be performed under standard conditions³⁰ and should include evaluation and recording of minimum and maximum heart rate and O₂ saturation and pre- and post-test fatigue and dyspnea as measured on the recommended Borg scale. The results should be compared to theoretical values for the patient, with patient's age, weight and height taken into consideration³¹. Two to three base tests should be performed with the best one selected for future comparison to monitor treatment efficacy.

The cardiopulmonary stress test (CST) is technically more complex. It can be of use in patients in class I or II in whom the 6MWT is not very informative. A maximum VO₂ < 10.4 ml/kg/min is associated to a worse prognosis⁵.

Echocardiographic parameters

Right ventricular systolic function, the dimensions of the right atrium (RA area > 27 cm²), left ventricular eccentricity index (> 1.2), Tei index (> 0.83) and any pericardial effusion have impact on prognosis²⁷.

ticas²⁷. A PSAP não é considerada factor preditivo independente do prognóstico.

Parâmetros hemodinâmicos

Uma PAD > 12mmHg e um índice cardíaco < 2 l/min/m² associam-se de forma consistente com pior prognóstico^{1,11}. Deve ser realizada reavaliação hemodinâmica após 3 a 6 meses de tratamento para avaliação da resposta, ajuste terapêutico e definição do prognóstico. Reduções da RVP inferiores a 30%, após 3 meses de tratamento, associam-se a pior prognóstico²⁹. A heterogeneidade dos diferentes estudos não permite estabelecer limiares ou recomendações acerca do valor prognóstico destes parâmetros, de forma generalizada. Um teste de vasoreactividade positivo é um indicador de excelente prognóstico e identifica os candidatos a tratamento com altas doses de antagonistas do cálcio³².

Biomarcadores

Os biomarcadores humorais associados à HP, são um importante instrumento de avaliação e monitorização da disfunção ventricular direita e, quando conjugados com os dados clínicos, podem evitar o uso de testes mais complexos e dispendiosos³³.

O **ácido úrico** (AU) é um produto final da degradação das purinas e o seu nível traduz o grau de alteração do metabolismo oxidativo nos tecidos periféricos sujeitos a isquemia. Níveis elevados de AU no doente com HP correlacionam-se com sobrevidas curtas. Porém, a sua concentração reflecte, também, alterações na função renal e uso de diuréticos, situações que prejudicam a sua utilidade como marcador de gravidade da doença.

sPAP is not considered an independent predictive prognostic factor.

Hemodynamic parameters

An RAP > 12mmHg and a cardiac index < 2 l/min/m² are consistently associated with a worse prognosis^{1,11}. Hemodynamic re-evaluation should be performed after 3-6 months of treatment to evaluate response to treatment, adjust treatment and define prognosis. Decreases in PVR lower than 30% after 3 months of treatment are associated to a worse prognosis²⁹. The heterogeneity of the different studies has not made it possible to set overall limits or recommendations about the prognostic value of these parameters. A positive vasoreactivity test indicates excellent prognosis and identifies patients to be treated with high doses of calcium channel blockers³².

Biomarkers

Humoural biomarkers associated to PH are an important tool for evaluating and monitoring right ventricular dysfunction and when used with clinical data may avoid for more complex and expensive tests³³.

Uric acid (UA) is a final product of the breakdown of purines and its level shows the degree of alteration of the oxidative metabolism of the peripheral tissues undergoing ischemia. High UA levels in the PH patient also correlate with short survival. Its concentration also reflects changes in renal function and use of diuretics, situations which impact negatively on its use as a marker of disease severity.

Brain Natriuretic Peptide (BNP) and its pro-hormone proBNP NT are indepen-

Tabela XI – Parâmetros de avaliação prognóstica

1. Parâmetros Clínicos
a. Classe funcional basal
2. Capacidade para o esforço
a. TSMM basal
b. TSMM após tratamento
c. VO ₂ máximo
3. Parâmetros ecocardiográficos
a. Derrame pericárdico
b. Dimensão da Aurícula direita
c. Índice de excentricidade do ventrículo esquerdo
d. Índice de Tei ventricular direito
4. Parâmetros hemodinâmicos
a. Pressão na aurícula direita (PAD)
b. Índice Cardíaco
c. Saturação de O ₂ na artéria pulmonar (saturação venosa mista)
d. Teste de vasoreactividade aguda
e. Redução da RVP após 3 meses de tratamento
5. Biomarcadores
a. BNP / NT-proBNP

Table XI – Prognostic evaluation parameters

1. Clinical parameters
a. Initial functional classification
2. Exercise capacity
a. Initial 6MWT
b. 6MWT after treatment
c. Maximum VO ₂
3. Echocardiographic parameters
a. Pericardial effusion
b. Right atrial dimension
c. Left ventricular eccentricity index
d. Right ventricular Tei index
4. Hemodynamic parameters
a. Right atrial pressure (RAP)
b. Cardiac index
c. Pulmonary artery O ₂ saturation (mixed venous oxygen saturation)
d. Acute vasoreactivity test
e. Decreased PVR after 3 months of treatment
5. Biomarkers
a. BNP / proBNP NT

O “**Brain Natriuretic Peptide**” (BNP) e a sua pró-hormona NT-proBNP, são factores independentes de prognóstico de mortalidade e correlacionam-se com progressão da doença e resposta ao tratamento³⁴. Valores de BNP < 180pg/ml associam-se a um claro aumento da sobrevida⁶. Os níveis de ambos os biomarcadores são dependentes da idade, sexo, taxa de filtração glomerular e obesidade.

Outros marcadores de lesão miocárdica têm sido estudados na HP e TEP de alto risco (troponina, *heart-type fatty acids binding protein e growth-differentiation factor-15*) mas a sua indicação e importância ainda não estão estabelecidas.

dent factors of prognosis and correlate with disease progression and response to treatment³⁴. BNP values < 180 pg/ml are associated to a marked increase in survival⁶. Levels of both biomarkers are dependent on age, gender, glomerular filtration rate and obesity.

Other markers of myocardial lesions have been studied in high-risk PH and PTE (troponin, *heart-type fatty acids binding protein and growth-differentiation factor-15*) but their indication and importance have not yet been established.

- O prognóstico da HP correlaciona-se com a etiologia e com múltiplas variáveis clínicas e laboratoriais
- A classe funcional, apesar da subjectividade, permanece ainda como um bom indicador de prognóstico
- A avaliação da capacidade de exercício pelo TSMM é um bom marcador nos doentes em CF III e IV; os doentes em CF I e II devem ser avaliados com prova de esforço cardio-pulmonar
- A PSAP não se correlaciona com o prognóstico
- A dilatação da AD, a disfunção ventricular direita avaliada pelo índice de Tei, um aumento do índice de excentricidade do VE e a presença de derrame pericárdico são indicadores de mau prognóstico
- A PAD e o índice cardíaco têm valor prognóstico
- Um TVRA positivo é indicador de bom prognóstico
- O BNP / NT-proBNP correlaciona-se com o prognóstico e é um bom indicador da evolução da doença

- PH prognosis correlates with the etiology and many clinical and laboratory variables
- While functional classification is subjective it is still a good indicator of prognosis
- Evaluating exercise capacity by 6MWT is a good marker in patients in FC III and IV. Patients in FC I and II should be evaluated using the cardiopulmonary stress test
- sPAP is not correlated with prognosis
- RA dilation, right ventricular dysfunction evaluated by Tei index, an increase in left ventricular eccentricity index and any pericardial effusion are indicators of poor prognosis
- RAP and cardiac index have prognostic value
- A positive AVT is an indicator of good prognosis
- BNP / proBNP NT correlate with prognosis and are good indicators of disease evolution

Avaliação prognóstica e definição do estado do doente

No seguimento do doente com HP devem ser seleccionados e avaliados regularmente os parâmetros estratificadores de gravidade com valor prognóstico estabelecido (Tabela XII). As variáveis assinaladas devem ser interpretadas em conjunto e sempre no contexto clínico. A sua avaliação não necessita de ser feita no mesmo momento mas deve ser realizada ao longo do seguimento para que a cada momento se possa fazer uma avaliação prognóstica do doente e os consequentes ajustes terapêuticos.

As decisões terapêuticas devem ter em conta o estado inicial do doente e a resposta ao tratamento sendo tomadas em função do estado/gravidade do doente (Tabela XIII).

Prognostic evaluation and definition of patient stage

In the follow-up of the PH patient, parameters with proven prognostic value should be regularly selected and evaluated (Table XII). The variables in question must be interpreted in conjunction and always against the background of the clinical picture. They do not necessarily have to be evaluated at the same time but should be evaluated throughout follow-up to provide an on-going prognostic evaluation of the patient and consequent adjustment in treatment.

Treatment decisions have to take into account the patient's initial state and response to treatment, and are made considering the patient's state and severity (Table XIII).

Unstable patients who experience clinical worsening require immediate treatment decisions and should be managed by a PH referral centre experienced in using the full

Tabela XII – Estratificação da gravidade e prognóstico

Bom prognóstico	Determinantes do prognóstico	Mau prognóstico
Não	Evidência clínica de insuficiência cardíaca direita	Sim
Lenta	Deterioração clínica	Rápida
Não	Síncope	Sim
I ou II	CF WHO	III ou IV
> 400 mts	TSM (conforme o teórico)	< 250 mts
Normal ou quase normal	BNP/NT-proBNP	Elevado ou a subir
Sem derrame pericárdico Sem disfunção VD	Dados ecocardiográficos	Com derrame pericárdico Com disfunção VD
PAD < 8 mmHg e IC ≥ 2.5 L/min/m ²	Dados hemodinâmicos	PAD > 12 mmHg ou IC ≤ 2.0 L/min/m ²

Adaptado de McLaughlin & McGoon³⁵

Table XII – Stratification of severity and prognosis

Good prognosis	Determinants of prognosis	Poor prognosis
No	Clinical evidence of right heart failure	Yes
Slow	Clinical worsening	Rapid
No	Syncope	Yes
I or II	WHO FC	III or IV
> 400 mts	6MWT	< 250 mts
Normal or almost normal	BNP/proBNP NT	Increased or rising
No pericardial effusion No RV dysfunction	Echocardiographic data	With pericardial effusion With RV dysfunction
RAP < 8 mmHg and CI ≥ 2.5 L/min/m ²	Hemodynamic data	RAP > 12 mmHg or CI ≤ 2.0 L/min/m ²

Adapted from McLaughlin & McGoon³⁵

Tabela XIII – Estado, gravidade e atitudes

Estado	Parâmetros	Atitudes
Estável e satisfatório	Sinais de bom prognóstico	Manter terapêutica
Estável e não satisfatório	Embora estável não atingiu os objectivos de bom prognóstico	Aumentar terapêutica
Instável e em deterioração	Sinais de mau prognóstico	Atenção imediata e aumento da terapêutica

Table XIII – State, severity and decisions

State	Parameters	Decisions
Stable and satisfactory	Signs of good prognosis	Continue treatment
Stable and not satisfactory	While stable, not attaining good prognosis goals	Increase treatment
Unstable and worsening	Signs of poor prognosis	Immediate attention and increased treatment

Os doentes instáveis e em deterioração clínica exigem atitudes terapêuticas prontas e devem ser orientados de imediato para um centro de referência em HP, com experiência no uso de todos os fármacos para a HP, incluindo prostanoídes endovenosos. Os sinais de deterioração clínica são: aparecimento ou agravamento de edemas dos membros inferiores, exigindo reforço dos diuréticos; aparecimento de novo ou aumento da frequência/gravidade de episódios de angina; ocorrência de novo ou aumento da frequência de episódios sincopais. O doente estável mas em estado não satisfatório deve ser referenciado o mais rapidamente possível para uma consulta especializada de HP.

Rastreo

Genético

A frequência mínima estimada da HAP Familiar é de 5 a 10%. O risco de HAPF é determinado por mutações na superfamília dos receptores TGF β , principalmente no gene codificador do receptor tipo II, BMPRII. As mutações do receptor tipo I, ALK-1, são raras e encontram-se em doentes com manifestações clínicas do síndrome de telangiectasia hemorrágica hereditária. Têm sido encontradas alterações genéticas em casos esporádicos de HAPI. Os testes genéticos podem estar indicados na HAPF, após aconselhamento genético, para determinação do risco individual e planeamento familiar. Está indicada monitorização clínica dos familiares em risco para detecção e tratamento precoces²⁷.

Aos familiares de primeiro grau de doentes com HAPI deve ser fornecida informação acerca da base genética da doença e do baixo risco (<5%) de a virem a desenvolver²⁷.

range of drugs available for the treatment of PH, including iv prostanoids. Signs of clinical worsening are the onset or worsening of lower limb oedema, requiring increased diuretics; new onset or increased frequency/severity of angina episodes or syncope.

The stable patient in unsatisfactory state should be referred as soon as possible for a specialised PH appointment.

Screening

Genetic

The minimum estimated rate of familiar PAH is 5-10%. The risk of FPAH is determined by mutations in the superfamily of the TGF β receptors, mainly in the codifier gene of the type II receptor, BMPRII. Mutation of the type I receptor, ALK-1, are uncommon and found in patients with clinical manifestations of hereditary haemorrhagic telangiectasia. Genetic mutations have been found in sporadic cases of IPAH. Genetic screening could be indicated in FPAH, after genetic counselling, to determine individual risk and family planning. Clinical monitoring of at-risk families is indicated, to initiate early treatment in confirmed cases²⁷.

First degree family members of patients with IPAH should be given information on the disease's genetic basis and the low risk (<5%) of being affected²⁷.

Associated PAH

In diseases in whom PAH is a known complication (associated PAH), regular clinical evaluation should include investigating signs and symptoms suggesting PH. In those patients at high risk, screening with TTE and

HAP associada

Nas doenças em que HAP é uma complicação conhecida (HAP associada), a avaliação clínica regular deve incluir pesquisa de sinais e sintomas sugestivos de HP. Nalgumas, pelo alto risco, está indicado o rastreio com ETT e PFR com DL_{CO} . Deve ser realizado cateterismo direito, para confirmação, quando se detecta por ecocardiografia uma PSAP > 50mmHg. Em doentes com PSAP > 35mmHg e ≤ 50 mmHg a decisão de realizar cateterismo direito deverá ser individualizada e ter em conta outros factores (sintomas, idade, biótipo e comorbilidades).

Doença do Tecido Conjuntivo (DTC)

A HAP é uma complicação frequente da Esclerodermia pelo que alguns autores recomendam o rastreio anual com ecocardiograma e provas funcionais respiratórias com difusão de CO (DL_{CO}). Nas outras doenças do tecido conjuntivo o rastreio só está recomendado na presença de sintomas²⁷.

Hipertensão Portopulmonar (HTPP)

A prevalência de HTPP em doentes candidatos a transplante hepático é de cerca de 4%, pelo que deve ser feito rastreio com ecocardiograma a todos os doentes com cirrose hepática e hipertensão portal candidatos a transplante hepático²⁶.

Anemias hemolíticas

A HAP vem sendo referida cada vez mais frequentemente como doença associada a anemias hemolíticas congénitas, drepanocitose e talassémias. Não há ainda evidência que suporte o rastreio de HAP neste grupo

LFT with DL_{CO} should be performed. Swan-Ganz catheterization should be carried out for confirmation when sPAP >50 mmHg is detected via echocardiography. In patients with sPAP >35 mmHg and ≤ 50 mmHg, Swan-Ganz catheterization should be considered on a patient-by-patient basis and taking other factors such as symptoms, age, biotype and co-morbidities into account.

Connective tissue disease (CTD)

PAH is a frequent complication in scleroderma and as such several authors recommend an annual screening with echocardiogram and LFT with CO diffusion (DL_{CO}). In other connective tissue disease screening is only recommended when there are symptoms²⁷.

Portopulmonary hypertension (PPH)

The rate of PPH in patients who are candidates for liver transplantation is around 4% and as such echocardiogram screenings should be performed in all patients with cirrhosis of the liver and portal hypertension who are candidates for liver transplantation²⁶.

Haemolytic anaemia

There is as yet no evidence supporting screening for PAH in this group. The use of echocardiogram and lung function tests with CO diffusion (DL_{CO}) should be considered in symptomatic patients.

HIV infection

PAH is a rare complication in HIV infected patients (0.5%)³⁶ and screening is not indi-

de doentes. Deve ser ponderado o despiste com ecocardiograma e provas funcionais respiratórias com difusão de CO (DL_{CO}) nos doentes sintomáticos.

Infecção VIH

A HAP é uma complicação rara nos doentes infectados com o VIH (0.5%)³⁶ pelo que não está indicado o rastreio no doente assintomático. Na presença de sintomas sugestivos deve ser realizado ecocardiograma e provas funcionais respiratórias com difusão de CO (DL_{CO}).

Tromboembolismo pulmonar crónico

A hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) é uma complicação relativamente frequente do tromboembolismo venoso (3.8% aos 2 anos)²¹. O risco é maior na embolia pulmonar aguda com hipertensão pulmonar. Estes doentes devem repetir ecocardiograma 6 a 12 semanas após o evento inicial, complementado com cintigrafia e angioTAC pulmonar quando há persistência de sintomas ou HP²².

- Não está indicado o rastreio genético aos familiares de doentes com HAPI ou HAPF
- Nas doenças com risco para HAP devem ser pesquisados activamente sinais e sintomas sugestivos de HP e só nesse caso se deve prosseguir o despiste com ecocardiograma e PFR com DL_{CO}
- Aos doentes com história de TEP agudo com HP deve ser efectuada reavaliação com ETT 6 a 12 semanas após o evento inicial
- Deve ser feito rastreio de HP aos doentes com doença hepática crónica com indicação para transplante hepático
- É controverso o rastreio de HP nos doentes com DTC assintomáticos

cated in the asymptomatic patient. When there are symptoms, echocardiogram and lung function tests with CO diffusion (DL_{CO}) should be performed.

Chronic pulmonary thromboembolism

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a relatively frequent complication after venous thromboembolism (3.8% at 2 years)²¹. The risk is higher in acute pulmonary embolism with pulmonary hypertension. These patients should have repeat echocardiograms 6-12 weeks after the initial event, complemented by scintigraphy and pulmonary CT angiogram when symptoms persist or if there is PH²².

- Genetic screening in families of IPAH or FPAH patients is not indicated
- In patients at risk of PAH any signs and symptoms suggesting PH should be actively investigated and only then should echocardiogram and LFT with DL_{CO} be performed for clarification
- In patients with history of acute PTE with PH, TTE should be repeated 6-12 weeks after the initial event
- Screening for PH should be performed in patients with chronic hepatic disease in whom liver transplantation is indicated
- There is no consensus over screening for PH in patients with asymptomatic CTD

Treatment

General measures

Several circumstances and external agents which could have a negative impact on the prognosis of HAP patients have been iden-

Tratamento

Medidas gerais

Estão identificadas várias circunstâncias e agentes externos que podem influenciar negativamente o prognóstico dos doentes com HAP. As medidas gerais do tratamento da HAP contemplam estratégias que visam diminuir o impacto nocivo desses factores externos na evolução da doença.

Actividade Física

A actividade física, necessária à promoção da saúde cardiovascular, pode agravar a HAP e provocar sintomas graves como dor torácica e síncope. Deve ser evitada toda a actividade física ou outras situações que agravem a sintomatologia (viagens para grandes altitudes, temperaturas muito elevadas). Está contra-indicada a actividade física que possa aumentar de forma abrupta a pressão intra-torácica ou o trabalho cardíaco, como levantar pesos e arrastar objectos pesados.

Gravidez, contraceção e terapêutica hormonal de substituição

O risco de morte materna em grávidas com HAP é de 30 a 50% e alguns dos fármacos utilizados no tratamento da HAP podem ser teratogénicos³⁸. Em caso de gravidez, a doente deve ser informada dos riscos e discutida a interrupção voluntária da gravidez. Se a decisão for de prosseguir, devem ser usadas as terapêuticas menos tóxicas para o feto, programada cesariana electiva e seguimento conjunto pela equipa obstétrica e de HP. Os contraceptivos que contêm estrogénios aumentam o risco de TEV. Os métodos de barreira não são completamente seguros, por

tified. The general measures to be taken in treating PAH include strategies to decrease the negative impact these external factors have on disease course.

Physical activity

Physical activity, necessary for cardiovascular health, could worsen PAH and trigger severe symptoms such as chest pain and syncope. All physical activity should be avoided as should other situations which worsen symptoms, such as travelling at high altitudes, and very high temperatures. Any physical activity which could abruptly increase intrathoracic pressure or heart workload, such as lifting weights or carrying heavy objects, is contraindicated.

Pregnancy, contraception and hormone replacement therapy

The risk of maternal death in pregnant patients with PAH is 30-50% and some drugs used in PAH treatment could be teratogenous³⁸. A pregnant patient should be informed of the risk and medical abortion discussed. If the decision is to go ahead with the pregnancy, treatment which is less toxic for the foetus should be used, an elective caesarean delivery scheduled and joint follow-up conducted by the obstetric and PH teams. Contraceptives which contain oestrogen increase the risk of VTE. Barrier methods are not completely safe and as such should not be used as the sole method of contraception. Using intrauterine devices can trigger vasovagal attacks, something generally poorly tolerated by the PH patient. Prepara-

isso não devem ser usados como único método anticoncepcional. A colocação de dispositivos intra-uterinos pode despertar crises vaso-vagais, geralmente mal toleradas pela doente com HP. As preparações contendo unicamente progesterona são seguras e não têm os inconvenientes dos estrogénios. Não há evidência para avaliar a segurança da terapêutica hormonal de substituição na mulher pós-menopausica. Nos casos de sintomas intoleráveis pode ponderar-se o seu tratamento, desde que em conjunto com a anticoagulação oral.

Viagens

Não há estudos que ajudem a determinar a necessidade de suplementos de O₂ durante as viagens longas de avião em doentes com HP. Os efeitos fisiológicos conhecidos da hipóxia aconselham a que se faça suplementação aos doentes em FC III e IV e naqueles com saturação basal < 92%. Um fluxo de 2 l/min será suficiente para colocar a FiO₂ nos valores observados ao nível do mar. Do mesmo modo estes doentes não devem viajar sem suplemento de O₂ para altitudes acima dos 1500 a 2000 metros. Os doentes devem viajar com informação escrita pormenorizada da sua doença, medicação, cuidados especiais e informação dos centros a contactar em caso de necessidade.

Suporte psicológico

A maioria dos doentes com HP desenvolve síndromes ansiosas e/ou depressivas agravando a sua qualidade de vida. Sempre que se justifique, devem ser orientados para apoio psicológico/psiquiátrico especializado. A informação a fornecer ao doente com

tions containing only progesterone are safe and do not have the inconveniences of oestrogens. There is no documented evidence evaluating the safety of hormone replacement therapy in the postmenopausal woman. When there are unbearable symptoms it could be considered as long as it is used jointly with an oral anticoagulant.

Travel

There are no studies which assist in determining the need for supplementary O₂ in PH patients during long-haul flights. The known physiological effects of hypoxemia recommend supplementation in patients in FC III and IV and those with base saturation <92%. A flow of 2 l/min would be enough to place a PaO₂ in the values seen at sea level. Equally so these patients should not travel without O₂ supplementation at altitudes above 1500-2000 metres. Patients should travel with detailed written information on their disease, medication, special care and information on the centres to contact in case of an emergency.

Psychological support

The majority of PH patients develop anxiety and/or depressive symptoms which worsen their quality of life. If necessary they should receive specialised psychological/psychiatric support. The information provided to PH patients should include several aspects, many of which are nonmedical, and it is useful to inform the patient of organised patient groups/associations.

HP envolve múltiplos aspectos, muitos deles não médicos, pelo que é de toda a utilidade orientar o doente para grupos/associações de doentes organizados.

Infeções

Não existe informação sobre o risco específico das infeções em doentes com HAP. Esta doença cursa com compromisso da função cardíaca e respiratória, sendo por isso de prever um risco semelhante ao dos doentes com insuficiência cardíaca esquerda ou doença pulmonar. Na prevenção das infeções, deve seguir-se o recomendado para estas situações, incluindo vacinação anti-gripal e anti-pneumocócica.

Cirurgia electiva

A cirurgia electiva tem um risco aumentado nos doentes com HP. A hipotensão e a hipovolemia são mal toleradas e a escolha da técnica anestésica deve ter em conta este facto. Os doentes controlados com terapêutica oral podem ter necessidade de passar à via intravenosa ou inalatória, enquanto não tiverem a via digestiva disponível. As intervenções devem ser efectuadas em centros e por equipas com experiência nesta área.

Medicações concomitantes

Há um risco potencial de interações medicamentosas nos doentes com HP. Os inibidores do citocromo CYP3A4, tais como o ketoconazol e a ciclosporina, aumentam os níveis plasmáticos dos antagonistas dos receptores da endotelina (ARE), bosentan e sitaxentan, estando por isso contraíndicada a administração conjunta destas drogas. A co-

Infeções

There is no information on the specific risk of infections in PAH patients. This disease affects the heart and lung function and as such, infections must be prevented in a similar manner as they are in patients with left heart failure or lung disease. Recommendations are the same as for these situations, including flu and pneumonia vaccinations.

Elective surgery

Elective surgery carries a higher risk in PH patients. Hypotension and hypovolemia are poorly tolerated and the anaesthetic techniques chosen have to take this into account. Patients managed with oral treatment could need to change to the iv or inhaled route when they have no oral route available. Procedures should be carried out in centres and by teams experienced in this area.

Concomitant medication

There is a risk of pharmacological interaction in PH patients. Inhibitors of CYP3A4 cytochrome such as ketoconazole and ciclosporin increase plasma levels of endothelin receptor blockers (ERB) bosentan and sitaxentan, and as such their administration is contraindicated. The co-administration of bosentan and glyburide, an oral antidiabetic agent, is also contraindicated. Sitaxentan inhibits CYP2C9, meaning co-administration with warfarin requires a reduced dose of the anticoagulant. Sildenafil citrate is a CYP3A4 substrate and its levels are increased when co-administered with inhibitors of that enzyme (erythromycin, ketoconazole, cimetidine and the inhibitors of the HIV protease ritanovir and saquino-

-administração de bosentan e gliburide, um antidiabético oral, está também contraindicada. O sitaxsentan inibe o CYP2C9 pelo que a co-administração com varfarina obriga a uma redução na dose do anticoagulante. O sildenafil é um substrato para o CYP3A4 e os seus níveis estão aumentados quando co-administrado com inibidores daquele enzima (eritromicina, ketoconazol, cimetidina e os inibidores das proteases do VIH ritanovir e saquinovir). Os nitratos estão contraindicados nos doentes medicados com inibidores da 5-fosfodiaterase. A administração conjunta de fármacos específicos para a HAP e de drogas anti-hipertensoras, como os bloqueadores beta e IECAs, deve ser muito bem ponderada pelos riscos de hipotensão.

Terapêutica de suporte

Anticoagulação oral

Devido à baixa reserva cardíaca dos doentes com HP, um pequeno evento tromboembólico pode ter efeitos devastadores. Estes doentes apresentam um risco tromboembólico elevado devido à dilatação das câmaras cardíacas direitas, à eritrocitose secundária à hipoxemia, à diminuição da actividade física global e à implantação de cateteres vasculares. Está demonstrado o benefício da hipocoagulação crónica na sobrevivência dos doentes com HAPI^{40,41} sendo aconselhável a hipocoagulação crónica, na ausência de contra-indicação formal. O INR recomendado é de 1.5 a 2.5. A hipocoagulação deve ser suspensa cinco dias antes de qualquer procedimento invasivo, estando recomendado nos doentes com risco aumentado de trombose ou história de HPTEC, a hipocoagulação com heparinas de baixo peso molecular durante o período de suspensão dos ACO.

vir). Nitrates are contraindicated in patients medicated with 5-phosphodiesterase inhibitors. The joint administration of specific drugs for PAH and antihypertensive drugs such as betablockers and ACEs should be carefully considered in view of the risks of hypotension.

Support treatment

Oral anticoagulation

As pulmonary hypertension patients have a low cardiac reserve, a small thromboembolic event could have far-reaching consequences. These patients are at high thromboembolic risk due to the dilation of the right heart chambers, erythrocytosis secondary to hypoxemia, decreased overall physical activity and insertion of vascular catheters. The benefit of chronic hypocoagulation in the survival of IPAH patients has been shown^{40,41} with chronic hypocoagulation recommended if not formally contraindicated. The recommended INR is 1.5-2.5. Hypocoagulation should be suspended five days prior to any invasive procedure, is recommended in patients at increased risk of thrombosis or with a history of CPETH, and hypocoagulation with low molecular weight heparins recommended during the period in which oral anticoagulants are suspended.

Diuretics

Symptoms and signs of right heart failure should be managed with diuretics, avoiding too-rapid decreases or exaggerated volemia. The patient should have regular monitoring of his/her weight, liver function and ionograms.

Diuréticos

Os sintomas e sinais de insuficiência cardíaca direita devem ser controlados com diuréticos, evitando reduções demasiado rápidas ou exageradas da volémia. Deve ser feito um controle regular do peso do doente, da função renal e do ionograma.

Oxigénio

A hipoxemia é um potente vasoconstritor pulmonar que pode agravar a HP. A saturação de oxigénio no sangue arterial deve ser mantida em valores iguais ou superiores a 90% em repouso e durante o esforço ou outras situações que possam determinar redução da SatO₂. A hipoxemia nocturna é frequente nos doentes com HAP, sobretudo nos que apresentam disfunção ventricular direita mais grave, e não tem necessariamente relação com a dessaturação de esforço. A suplementação com O₂ não deve interferir de forma negativa nas actividades do doente pelo que devem ser fornecidas fontes móveis de oxigénio (O₂ líquido) quando necessária suplementação durante o exercício.

Digoxina

Há evidência de melhoria do débito cardíaco com a administração aguda de digoxina no doente com HP e disfunção ventricular direita⁴²; a sua eficácia quando administrada a longo prazo não está estudada. Poderá estar indicada nos doentes com taquiarritmias supraventriculares, pelo seu efeito cronotrópico negativo.

Reabilitação supervisionada

Um trabalho recentemente publicado demonstrou uma melhoria da capacidade para

Oxygen

Hypoxemia is a potent pulmonary vasoconstrictor which could worsen PH. Saturation of arterial blood oxygen should be kept at values of or above 90% at rest and during exertion or in other situations which could determine a decrease in SatO₂. Nocturnal hypoxemia is frequent in PAH patients, particularly those with more severe right ventricular dysfunction and there is not necessarily a relationship with desaturation on exertion. O₂ supplementation should not negatively impact on patients' lives as patients are given mobile sources of oxygen (liquid O₂) when there is a need for supplementation during exercise.

Digoxin

While there is evidence of improved cardiac output with administration of digoxin in the patient with PH and right ventricular dysfunction⁴², its efficacy in long-term administration has not been studied. Its negative chronotropic effect could make it indicated for patients with supraventricular tachyarrhythmias.

Monitored rehabilitation programme

A recently published study showed improved exercise capacity in PAH patients who underwent a monitored physical rehabilitation programme⁴³. Further studies are needed for this to become a formal recommendation in this area but there is increasingly more evidence that these patients lose muscle mass as the disease progresses, something which could be prevented with suitable physical rehabilitation programmes.

o exercício em doentes com HAP que frequentaram um programa de reabilitação muscular supervisionada⁴³. São necessários mais estudos para que se possa fazer uma recomendação formal nesta área, mas há cada vez mais evidência de que estes doentes perdem a massa muscular com a progressão da doença o que pode ser evitado com programas de reabilitação muscular apropriados.

Recomenda-se em todos os doentes com HAP:

- Evitar esforços e situações que provoquem sintomas
- Quando controlado, fazer exercício físico aeróbico regular e progressivo, limitado pelos sintomas
- Vacinação anti-pneumocócica e anti-influenza
- Uso de diuréticos para controlo dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca direita
- Estudo de oximetria de esforço e nocturna
- OLD quando saturação de oxigénio no sangue arterial inferior a 90%.
- Suplemento de O₂ durante as viagens de avião aos doentes com SatO₂ no limite do normal e aumento da FiO₂ nos em OLD
- Hipocoagulação se não houver contra-indicações (INR recomendado: 1.5-2.5)

Na mulher com HAP em idade fértil e sexualmente activa recomenda-se:

- Frequência de consulta especializada de planeamento familiar
- Contraceção eficaz sem estrogénios
- Interrupção da gravidez durante o primeiro trimestre

Tratamento Específico

A HAP é uma doença crónica, progressiva e incurável. Nos últimos 10 anos verificou-se contudo uma grande evolução na com-

Recommendations for all PAH patients:

- Avoid exertion and situations which trigger symptoms
- When managed, perform regular and progressive physical aerobic exercise limited by symptoms
- Flu and pneumonia vaccinations
- Use of diuretics to manage signs and symptoms of right heart failure
- Exercise and nocturnal blood gas analysis
- Long-term oxygen therapy when arterial blood gas oxygen saturation below 90%
- Supplementary O₂ during air travel in patients with borderline SatO₂ and increased FiO₂ in those on long-term oxygen therapy
- Hypocoagulation if not contraindicated (recommended INR 1.5-2.5)

Recommended in the sexually active female PAH patient in child-bearing years:

- Frequent specialized family planning appointments
- Contraception not containing estrogen
- Medical abortion during the first trimester

Specific treatment

PAH is a chronic, progressive and incurable disease. The last ten years have witnessed great strides in the understanding of the mechanisms of pulmonary vascular lesion and the discovery of drugs which bring about significant improvements in disease prognosis. Evidence-based recommendations drafted by various international scientific societies defined standard PAH treatment^{9,27,44,45}. These guidelines further recommend a great effort in early detection and treatment, managing these patients in specialized centres with defined treatment goals and tight monitoring of the results.

preensão dos mecanismos da lesão vascular pulmonar e descoberta de fármacos que vieram permitir melhorar significativamente o prognóstico da doença. Recomendações baseadas na evidência, elaboradas por várias sociedades científicas internacionais, definem hoje o tratamento padrão da HAP^{9,27,44,45}. Essas recomendações aconselham ainda ao investimento na detecção e início da terapêutica precoces, ao tratamento destes doentes em centros especializados e à definição de objetivos do tratamento, bem como monitorização apertada dos seus resultados. Os doentes com HAP que não recebem a terapêutica adequada têm uma má qualidade de vida e mortalidade elevada, comparáveis às provocadas pelas neoplasias malignas. Os doentes com HAP, tal como qualquer outro grupo de doentes, devem ter acesso em tempo útil a cuidados de saúde diferenciados e às terapêuticas recomendadas, desde que prescritas segundo as recomendações aprovadas. O tratamento da HAP com fármacos vasoactivos tem como objetivos: **1. alívio dos sintomas, 2. melhoria da tolerância ao esforço físico, 3. aumento da sobrevida e 4. melhoria da qualidade de vida.** A terapêutica disponível para o tratamento da HAP compreende dois grupos distintos de fármacos: 1. Inibidores dos canais de cálcio e 2. Fármacos vasoactivos específicos.

Inibidores dos canais de cálcio

O tratamento a longo prazo com altas doses de antagonistas dos canais de cálcio (ACC) parece ser eficaz num pequeno grupo de doentes com HAPI. Numa análise retrospectiva de 557 doentes, Sitbon e colaboradores^{46,47}, encontraram 70 (12.6%)

PAH patients who do not receive suitable treatment have a poor quality of life and high mortality, comparable to those caused by malign cancers. PAH patients, just like any other patient group, should have timely access to specialist healthcare and recommended treatment, as long as these follow the approved recommendations.

Treatment of PAH with vasoreactive agents aims to **relieve symptoms, improve exercise capacity, increase survival and improve quality of life.** PAH treatment available falls into two distinct classes of drugs: calcium channel blockers and specific vasoreactive agents.

Calcium channel blockers

Long-term treatment with high doses of calcium channel blockers (CCB) seems to be effective in a small group of IPAH patients. In a retrospective analysis of 557 patients, Sitbon *et al.*^{6,47} found that 70 (12.6%) patients responded positively to AVT and of these only 38 (6.8%) maintained sustained response throughout the 12 months of CCB treatment. Sustained response was taken as clinical improvement, transition to FC I or II, hemodynamic improvement and maintenance of the values attained in the AVT with no need for association of specific treatment. This group of patients had a more marked positive response in the AVT, reaching an mPAP of 33±8 mmHg. Diltiazem (240-720 mg per day), nifedipine (120-240 mg per day) and amlodipine besylate (up to 20 mg per day) are the most frequently used CCB. Verapamil is not recommended due to its possible negative inotropic effect. The choice of CCB must take into account heart rate: diltiazem in patients

doentes que responderam positivamente ao TVRA; destes só 38 (6.8%) mantiveram resposta sustentada aos 12 meses de tratamento com ACC. Foi considerada resposta sustentada a melhoria clínica, passagem para CF I ou II, hemodinâmica e a manutenção dos valores conseguidos no TVRA, sem necessidade de associação de terapêutica específica. Este grupo de doentes tinha apresentado a resposta positiva mais pronunciada no TVRA, atingindo uma PAPm de 33 ± 8 mmHg. O Diltiazem (240 a 720 mg por dia), a Nifedipina (120 a 240 mg por dia) e a Amlodipina (até 20 mg por dia) têm sido os ACC mais utilizados. O Verapamil não está recomendado devido ao seu potencial efeito inotrópico negativo. A seleção do ACC deve ter em conta a frequência cardíaca, diltiazem nos doentes com taquicardia e nifedipina ou amlodipina nos doentes com tendência à bradicardia. Deve iniciar-se o tratamento pelas doses mais baixas e subir gradualmente até à dose máxima tolerada. A hipotensão e os edemas periféricos são os efeitos laterais mais frequentes e limitantes da dose. Os ACC só devem ser introduzidos após TVRA e apenas quando este é positivo. O doente deve ser seguido regularmente e avaliada a resposta à terapêutica, incluindo hemodinâmica, aos 3 a 6 meses. Se não são atingidos os objectivos do tratamento, CF I ou II e melhoria hemodinâmica significativa, devem ser acrescentados fármacos vasoactivos específicos.

Os ACC só estão indicados na HAPI, Familiar ou associada ao uso de anorexiantes. Nas outras classes clínicas, nomeadamente nas DTC⁴⁸ e DCC, mesmo com TVRA positivo, não há evidência de benefício e podem ser mal tolerados.

with tachycardia and nifedipine or amlodipine in patients with a tendency to bradycardia. Treatment should be initiated at low doses which gradually increase up to the maximum tolerated dose. Hypotension and peripheral oedema are the most frequently seen side effects and limit the dose. CCB should be introduced after AVT and only when this is positive. The patient must be followed-up regularly and response to treatment assessed, including hemodynamically at 3-6 months. If treatment goals have not been attained – FC I or II and significant hemodynamic improvement – specific vasoreactive agents should be added to the treatment regimen.

CCB are only indicated in IPAH, familiar PAH or PAH associated to use of appetite suppressants. In the other clinical classes, namely in CTD⁴⁸ and CHD, even with positive AVT, there is no evidence of benefit and they may be poorly tolerated.

- CCB should only be used in patients who have undergone Swan-Ganz catheterization and have a positive AVT
- Response to CCB should be confirmed via clinical and hemodynamic re-evaluation after 3-6 months of treatment
- Only patients with sustained clinical and hemodynamic improvement should maintain monotherapy with CCB

Specific vasoreactive drugs

Survival in PAH patients is directly correlated to WHO functional classification, exercise capacity and hemodynamic parameters. The majority of specific vasoreactive drugs for PAH, when used in monotherapy, have proven efficacy in those parameters, as

- Os ACC devem ser utilizados unicamente nos doentes que foram submetidos a cateterismo direito e apresentem um TRVA positivo
- Deve ser confirmada a resposta aos ACC em reavaliação clínica e hemodinâmica aos 3 a 6 meses de tratamento
- Só os doentes que apresentem resposta clínica e hemodinâmica sustentada devem manter a monoterapia com ACC

Fármacos vasoativos específicos

A sobrevida dos doentes com HAP está directamente relacionada com a classe funcional da OMS, capacidade para o esforço físico e parâmetros hemodinâmicos. A maioria dos

shown in randomised controlled studies. Table XIV shows those available in Portugal and their mean daily costs calculated for an adult weighing 60 kg. There are few comparative studies between drugs or classes of drugs and these are underpowered. As in other rare diseases, specialized PAH centres work to develop new drugs and treatments, promoting and participating in studies with well-defined endpoints and testing the effects of combined treatment.

Published expert guidelines^{9,27,44,45}, supported by double-blinded randomised controlled studies and open studies analysing survival, led to the establishing of four levels of recommendation for using the drugs available in Portugal.

Tabela XIV – Fármacos vasoativos específicos disponíveis em Portugal

Classificação	Nome	Via de administração	Custo Médio Diário*
Prostanoides	Iloprost	inalatória	157,5 euros
		endovenosa	380 euros (3ng/Kg/min)
	Treprostinil	subcutânea e endovenosa	320 euros (25ng/Kg/min)
Antagonistas dos receptores da endotelina	Bosentan 62,5mg	oral	96,9 euros
	Bosentan 125mg	oral	99,4 euros
	Sitaxsentan 100mg	oral	99,4 euros
	Ambrisentan 5mg	oral	94,5 euros
	Ambrisentan 10mg	oral	189 euros
Inibidores da 5' fosfodiesterase	Sildenafil 60 a 240mg	Oral	17,7 – 70,7 euros

* Preços fornecidos pelos Serviços Farmacêuticos de um Hospital do SNS em Julho de 2009

Table XIV – Specific vasoreactive drugs available in Portugal

Classification	Name	route of administration	Mean daily cost*
Prostanoids	Iloprost	inhaled	157.5 Euros
		iv	380 Euros (3 ng/kg/min)
	Treprostinil	sc and iv	320 Euros (25 ng/kg/min)
Endothelin receptor blockers	Bosentan 62.5 mg	oral	96.9 Euros
	Bosentan 125 mg	oral	99.4 Euros
	Sitaxentan 100 mg	oral	99.4 Euros
	Ambrisentan 5 mg	oral	94.5 Euros
	Ambrisentan 10 mg	oral	189 Euros
5-phosphodiesterase inhibitors	Sildenafil citrate 60-240 mg	oral	17.7-70.7 Euros

* Prices supplied by the Pharmaceutical Services of a National Health Service hospital in June 2009

fármacos vasoactivos específicos para a HAP (a Tabela XIV mostra os disponíveis em Portugal e os seus custos médios diários, calculados para um adulto com peso de 60Kg), quando usados em monoterapia, tem eficácia demonstrada, naqueles parâmetros, em estudos randomizados e controlados. Os estudos comparativos disponíveis, entre fármacos ou classes de fármacos, são poucos e com pequeno número de doentes. Tal como nas outras doenças raras, os centros especializados no tratamento da HAP trabalham no desenvolvimento de novos fármacos e terapêuticas, promovendo e participando em estudos com *endpoints* bem definidos, e, nos dias de hoje, testando sobretudo os efeitos das associações dos fármacos disponíveis, terapêutica combinada.

Seguindo as recomendações de peritos publicadas^{9,27,44,45} e suportados nos estudos randomizados controlados duplamente cegos e em estudos abertos de análise de sobrevida publicados até à data, decidimos estabelecer quatro níveis de recomendações de utilização dos fármacos disponíveis em Portugal.

1. **Indicado** – Indicação estabelecida nas recomendações internacionais e aprovada pelas agências reguladoras;
2. **Aceitável** – Considerados pelos peritos como adequado, com base num pequeno número de casos publicados, mas com necessidade de se produzirem mais referências;
3. **Experimental** – Indicação não reconhecida nem validada pela comunidade científica, podendo ser considerada em ensaios clínicos bem desenhados e aprovados;
4. **Não recomendado** – Indicação não reconhecida nem validada pela comunidade científica pelo que é considerada má prática.

1. **Indicated** – Indication established in international recommendations and approved by regulatory bodies;
2. **Acceptable** – Considered as suitable by experts based on a small number of cases published, but needing further references;
3. **Experimental** – Indication neither recognised nor validated by the scientific community, but may be considered in well-designed and approved clinical trials;
4. **Not recommended** – Indication neither recommended nor validated by the scientific community and as such considered bad practice.

Prostanoids

Prostacyclins are potent vasodilators with antithrombotic, antiproliferative and anti-inflammatory properties⁴⁹. The vascular lesion in PAH is caused by proliferation of endothelial cells and the smooth muscle of the small pulmonary vessels and characterised by vasoconstriction, thrombosis and vascular proliferation (plexiform lesion). Prostacyclin is one of the mediators involved in the process and a lack of it is associated with vasoconstriction, thrombosis and vascular proliferation.

Epoprostenol, iloprost and treprostinil are prostacyclin analogues and can be administered via continuous iv drip, nebulisation or sc route. Epoprostenol is the only prostanoid proven in a randomised prospective study to significantly improve survival in IPAH patients and its efficacy in long-term treatments has been shown in two recent observational studies^{50,51}. It is the prostanoid which has been most used in the treatment of patients in the

Prostanoides

A prostaciclina é um potente vasodilatador com propriedades antitrombóticas, antiproliferativas e anti-inflamatórias⁴⁹. A lesão vascular da HAP é provocada pela proliferação da célula endotelial e muscular lisa dos pequenos vasos pulmonares e caracteriza-se por vasoconstrição, trombose e proliferação vascular (lesões plexiformes). A prostaciclina é um dos mediadores envolvidos neste processo e o seu deficit parece estar associado a vasoconstrição, trombose e proliferação vascular.

O epoprostenol, iloprost e treprostínil são análogos da prostaciclina e podem ser administrados em perfusão endovenosa contínua, por nebulização ou por via subcutânea. O epoprostenol é o único prostanóide que demonstrou melhorar significativamente a sobrevivência de doentes com HAPI num estudo prospetivo randomizado e a sua eficácia em tratamentos longos foi demonstrada em dois estudos observacionais recentes^{50,51}. É o prostanóide com mais doentes tratados nos EUA e na Europa, mas não está disponível em Portugal. Em solução é quimicamente instável e tem semivida curta, ao contrário dos restantes prostanóides que são quimicamente estáveis e apresentam semividas plasmáticas mais longas (Tabela XV).

USA and Europe, but is not available in Portugal. It is chemically unstable in solution and has a short half-life, unlike the remaining prostanoids which are chemically stable and have longer plasmatic half-lives (Table XV).

Iloprost's efficacy in treating PAH when administered intermittently via the inhaled route was shown in a double-blinded randomised controlled multicentre study⁵². It is a prostanoid with greater stability than epoprostenol, meaning there is no need for a daily preparation of solution. It has a longer half-life and is used in continuous drip with enough evidence available to recommend its use in class IV patients⁵³.

Treprostínil's efficacy was proven in the largest double-blinded randomised multicentre study performed in this area⁵⁴. Recent observational and retrospective studies suggest clinical improvement and survival advantages in administering sc treprostínil^{55,56}. Studies are currently underway into evaluating the efficacy and safety of treprostínil in iv drip, inhaled and oral. It is available in continuous sc and iv drip administration route.

Tabela XV – Diferenças entre alguns prostanóides

	Nome comercial	Via de administração	Estabilidade	Semivida Plasmática
Epoprostenol	Não disponível	Perfusão contínua ev	12 a 24 horas	< 3 a 5 minutos
Iloprost	Ventavis®	Nebulização	Estável	~ 30 minutos
	Ilomedin®	Perfusão contínua ev	Estável	
Treprostínil	Remodulin®	Perfusão contínua sc ou ev	Estável	≤ 4,5 horas

Table XV – Differences between some prostanoids

	Commercial name	Route of administration	Stability	Plasmatic half-life
Epoprostenol	Not available	Continuous iv drip	12-24 hrs	< 3-5 minutes
Iloprost	Ventavis®	Nebulisation	Stable	~ 30 minutes
	Ilomedin®	Continuous iv drip	Stable	
Treprostínil	Remodulin®	Continuous sc or iv drip	Stable	≤ 4.5 hrs

A eficácia do Iloprost administrado de forma intermitente por via inalatória no tratamento da HAP ficou demonstrada num estudo multicêntrico randomizado controlado duplamente cego⁵². Sendo um prostanóide com maior estabilidade que o epoprostenol, o que evita a necessidade de preparação diária da solução, e maior semivida, passou a ser utilizado em perfusão contínua havendo hoje evidência suficiente para a sua recomendação em doentes em classe IV⁵³.

A eficácia do treprostinil ficou demonstrada no maior estudo multicêntrico randomizado, duplamente cego realizado nesta área⁵⁴. Estudos observacionais e retrospectivos recentes sugerem melhoria clínica e vantagem na sobrevida com administração de treprostinil por via subcutânea^{55,56}. Estão a decorrer estudos de avaliação de eficácia e segurança do treprostinil em perfusão endovenosa, por inalação e por via oral. Está disponível para administração em perfusão contínua por via subcutânea ou endovenosa.

As doses de prostanóides devem ser reguladas em crescendo. Não existe um limite superior de dose bem definido, sendo esta para cada doente limitada pelos efeitos secundários (cefaleias, náuseas, vômitos, dores mandibulares e nos membros inferiores). Os doentes têm que ser capazes de lidar com nebulizações frequentes e com os dispositivos da perfusão contínua. Nos doentes com catéter venoso central existe risco de infecção local e sépsis. Além do critério clínico, pesam na decisão sobre a forma de administração dos prostanóides, a complexidade dos sistemas de administração, aceitabilidade do doente e a sua condição sócio-familiar.

O aumento gradual, ao longo de semanas, da dose dos prostanóides administrados por via endovenosa ou subcutânea, favorece as

Prostanoid should be given in controlled increasing doses. There is no well-defined upper limit to the dose. It is limited in each patient by the side effects (headaches, nausea, vomiting, pains in the jaw and the lower limbs). Patients must be able to manage frequent nebulisation and the continuous drip devices. Patients with central lines have increased risk of local infection and sepsis. In addition to clinical criteria, the complexity of the administration routes, patient compliance and socio-familiar circumstances are determinant factors in the decision process.

Gradual increase in iv or sc administration of prostanoids over the course of weeks favours individual adaptive changes with hemodynamic advantages and better management of systemic side effects. The following doses are recommended:

- Inhaled iloprost – 20 µg – 6-9 inhalations per day
- iv iloprost – Initial dose 0.5 ng/kg/min. Taper the dose over the course of weeks depending on clinical goals and side effects until the minimum efficacious dose is attained (usually ≈ 3 ng/kg/min)
- sc (or iv) treprostinil – Initial dose 1.25 ng/kg/min (if there are systemic side effects decrease to 0.65 ng/kg/min); in the first 4 weeks increase <1.25 ng/kg/min; then increase 2.5 ng/kg/min. There is not much experience with doses over 40 ng/kg/min.

Endothelin 1 receptor blockers

Endothelin 1 (ET-1) is a potent vasoconstrictor which induces proliferation of the endothelial cells and the smooth muscles

alterações individuais adaptativas com vantagens hemodinâmicas e melhor controle dos efeitos secundários sistémicos. Recomendam-se as dosagens seguintes:

- Iloprost inalado – 20 µg – 6 a 9 inalações por dia
- Iloprost endovenoso – Dose inicial de 0,5 ng/Kg/min. Titular a dose ao longo de semanas conforme os objectivos clínicos e os efeitos secundários até à dose mínima eficaz (geralmente ≈ 3 ng/Kg/min)
- Treprostinil subcutâneo (ou endovenoso) – Dose inicial de 1,25 ng/Kg/min (se efeitos secundários sistémicos reduzir para 0,65 ng/Kg/min.); nas primeiras 4 semanas aumentar < 1,25 ng/Kg/min.; depois aumentar 2,5 ng/Kg/min. Existe pouca experiência com doses superiores a 40 ng/Kg/min.

Antagonistas dos receptores da endotelina 1

A endotelina 1 (ET-1) é um potente vasoconstritor que induz proliferação das células endoteliais e musculares lisas da parede vascular pulmonar. Os doentes com HAP apresentam níveis aumentados de ET-1 e quanto mais elevados forem esses níveis, maior é a gravidade da doença e menor a sobrevida⁵⁷. São conhecidos dois tipos de receptores da ET-1: **os receptores A (ET_A)**, os principais responsáveis pela vasoconstricção, e **os receptores B (ET_B)**, que promovem a remoção da ET-1 da circulação e podem favorecer a vasodilatação. O Bosentan, antagonista não selectivo dos receptores A e B da ET-1, o Sitaxsentan, antagonista selectivo dos receptores A da ET-1, e o Ambrisentan, antagonista com selectividade preferencial para os receptores A da ET-1, são os ARE disponíveis em Portugal. Os três fármacos são admi-

of the pulmonary vascular wall. Patients with PAH have increased ET-1 levels and the higher these levels, the greater the severity of the disease and the less the survival⁵⁷. Two types of ET-1 receptor are known: **the A receptors (ET_A)**, the main receptors responsible for vasoconstriction, and **the B receptors (ET_B)**, which promote removal of ET-1 from the circulation and can favour vasodilatation. Bosentan, non-selective blocker of the ET-1 A and B receptors, sitaxentan, selective blocker of the ET-1 A receptors, and ambrisentan, blocker with preferential selectivity for the ET-1 A receptors, are the ERB available in Portugal. These three drugs are administered orally and have proven efficacious in treating PAH, as seen in various randomised studies with clinical and hemodynamic endpoints. Bosentan was the first drug of this group and the one with a larger number of studies and patients treated. It is the only one with long-term safety studies⁵⁸ and has directed studies and proven efficacy in several PAH Group 1 and 4 subgroups⁵⁹⁻⁶⁴ and in all age groups, including children. It is the only ERB approved for paediatric use⁶⁵. Further, it is the only ERB with RCS proven efficacy in FC II patients⁶⁶. Sitaxentan^{67,68} and ambrisentan^{69,70} have also been studied in RCS which have shown long-term maintained efficacy in patients with IPAH and PAH associated to CTD. A small number of patients with CHD were included in the sitaxentan trials and a small number of patients with PAH associated to HIV infection were included in the ambrisentan trials. Evaluations into both drugs' safety profile are currently underway. Those studies show less hepatotoxicity in both in relation to bosentan, while

RECOMENDAÇÕES PARA A ABORDAGEM CLÍNICA DO DOENTE COM HIPERTENSÃO PULMONAR

Abílio Reis, Nelson Rocha, Rui Barros, Alfredo Martins, Filomena Oliveira, António Nunes Diogo, António Marinho da Silva, Sílvia Alvares, Teresa Shiang, Graça Castro, Ana Agapito

Recomendação:

Tabela XVI – Indicações dos prostanoides no tratamento da HAP em Portugal

Nível recomendação	Iloprost e.v.	Treprostinil s.c. (ou e.v.)	Iloprost inalado
Indicado	HAPI; HAPF; HAPDTC; HAP associada a fármacos ou tóxicos	HAPI; HAPF; HAPDTC; HAP associada a fármacos ou tóxicos	HAPI; HAPF; HAPDTC; HAP associada a fármacos ou tóxicos
	CF III ou IV	CF III ou IV	CF III
Aceitável	HAP em cardiopatias congénitas e VIH; HPTEC não cirúrgica ou c/ HP residual após cirurgia; HTPP em candidatos a TH	HAP em cardiopatias congénitas, VIH; HPTEC não cirúrgica ou c/ HP residual após cirurgia; HTPP em candidatos a TH	HAP em cardiopatias congénitas, VIH; HPTEC não cirúrgica ou c/ HP residual após cirurgia CF III Qualquer HAP em CF IV HTPP
	CF III ou IV	CF III ou IV	
Experimental	Doença veno-oclusiva e hemangiomatose capilar pulmonar ^(a)		
Não recomendado	Qualquer HP em CF I e II HP associada a cardiopatia esquerda HP associada a doenças respiratórias		

^(a) Apenas em centros especializados e enquanto aguarda transplante pulmonar. Risco de edema agudo do pulmão

Recommendations:

Table XVI – Indications for prostanoids in the treatment of PAH in Portugal

Recommended level	iv iloprost	sc (or iv) treprostinil	Inhaled iloprost
Indicated	IPAH; FPAH; CTDPAH; PAH associated to drugs or toxins	IPAH; FPAH; CTDPAH; PAH associated to drugs or toxins	IPAH; FPAH; CTDPAH; PAH associated to drugs or toxins
	FC III or IV	FC III or IV	FC III
Acceptable	PAH in congenital cardiopathies and HIV; nonsurgical CETPH or with residual PH after surgery; PPH in candidates for liver transplantation	PAH in congenital cardiopathies and HIV; nonsurgical CETPH or with residual PH after surgery; PPH in candidates for liver transplantation	PAH in congenital cardiopathies and HIV; nonsurgical CETPH or with residual PH after surgery FC III Any PAH in CF IV PPH
	FC III or IV	FC III or IV	
Experimental	Veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis ^(a)		
Not recommended	Any PH in CF I and II PH associated to left cardiopathy PH associated to respiratory diseases		

^(a) Only in specialised centres and while awaiting lung transplantation. Risk of acute oedema of the lung

nistrados por via oral e demonstraram ser eficazes no tratamento da HAP em vários estudos randomizados e não randomizados com *end-points* clínicos e hemodinâmicos. O Bosentan foi o primeiro fármaco deste grupo e é o que

all could have hepatic toxicity and as such are contraindicated in patients with moderate to severe liver disease. Monitoring of liver function and monthly transaminases level is recommended during treatment

Recomendações:

Tabela XVII – Indicações dos ARE no tratamento da HAP em Portugal

Nível recomendação	Bosentan oral (Tracleer®)	Sitaxsentan oral (Thelin®)	Ambrisentan oral (Volibris®)
Indicado	HAPI; HAPF; HAP associada: a fármacos ou tóxicos; Doença do Tecido Conjuntivo; Cardiopatias congénitas; Infecção VIH; HPTec CF II ou III	HAPI; HAPF; HAP associada: a fármacos ou tóxicos; Doença do Tecido Conjuntivo sem úlceras cutâneas; CF III	HAPI; HAPF; HAP associada: a fármacos ou tóxicos; Doença do Tecido Conjuntivo sem úlceras cutâneas; CF II ou III
Aceitável	Qualquer HAP em CF IV	HAPI; HAPF; HAP associada: a fármacos ou tóxicos; Doença do Tecido Conjuntivo sem úlceras cutâneas; CF II HAPI; HAPF; HAP associada: a fármacos ou tóxicos; Doença do Tecido Conjuntivo sem úlceras cutâneas; CF IV	HAPI; HAPF; HAP associada: a fármacos ou tóxicos; Doença do Tecido Conjuntivo sem úlceras cutâneas; CF IV
Experimental	Doença veno-oclusiva e hemangiomatose capilar pulmonar ^(a) HTPP Child A e B HP desproporcionada (PAPm>40 mmHg) na fibrose pulmonar HP associada a cardiopatia esquerda, viabilidade p/ transplante cardíaco e peri-operatório de cirurgia cardíaca		
Não recomendado	Qualquer HAP em CF I HP associada a cardiopatia esquerda HP associada a doenças respiratórias c/ PAPm < 40 mmHg HTPP Child C	Qualquer HAP em CF I HP associada a cardiopatia esquerda HP associada a doenças respiratórias c/ PAPm < 40 mmHg HTPP Child C	Qualquer HAP em CF I HP associada a cardiopatia esquerda HP associada a doenças respiratórias c/ PAPm < 40 mmHg HTPP Child C

^(a) Apenas em centros especializados e enquanto aguarda transplante pulmonar. Risco de edema agudo do pulmão.

tem maior número de estudos e de doentes tratados. É o único com estudos de segurança a longo prazo⁵⁸ e tem estudos dirigidos e comprovando eficácia em vários subgrupos de HAP do Grupo 1 e 4^{59,60,61,62,63,64} e em todas as idades, incluindo crianças. É o único aprovado em pediatria⁶⁵. É ainda o único ARE com ECR comprovando a eficácia em doentes em CF II⁶⁶. O

with ERB. The dose should be decreased or treatment suspended if changes occur. Increases in transaminases up to three times the norm (8% of cases) are reversible. The risk of hepatotoxicity is increased when ERB are used in association with glibenclamide. Interaction with oral contraceptives reduces the latter's efficacy and

RECOMENDAÇÕES PARA A ABORDAGEM CLÍNICA DO DOENTE COM HIPERTENSÃO PULMONAR

Abílio Reis, Nelson Rocha, Rui Barros, Alfredo Martins, Filomena Oliveira, António Nunes Diogo, António Marinho da Silva, Sílvia Alvares, Teresa Shiang, Graça Castro, Ana Agapito

Recommendations:

Table XVII – Indications for ERB in the treatment of PAH in Portugal

Recommended level	Oral bosentan (Tracleer®)	Oral sitaxentan (Thelin®)	Oral ambrisentan (Volibris®)
Indicated	IPAH; FPAH; PAH associated to drugs or toxins; connective tissue disease; congenital cardiopathies; HIV infection; CTEPH FC II or III	IPAH; FPAH; PAH associated to drugs or toxins; connective tissue disease with no skin ulcers; FC III	IPAH; FPAH; PAH associated to drugs or toxins; connective tissue disease with no skin ulcers; FC II or III
Acceptable	Any PAH in FC IV	IPAH; FPAH; PAH associated to drugs or toxins; connective tissue disease with no skin ulcers; FC II IPAH; FPAH; PAH associated to drugs or toxins; connective tissue disease with no skin ulcers; FC IV	IPAH; FPAH; PAH associated to drugs or toxins; connective tissue disease with no skin ulcers; FC IV
Experimental	Veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis ^(a) PPH Child A and B Disproportionate PH (mPAP>40 mmHg) in pulmonary fibrosis PH associated to left cardiopathy, viability for heart transplantation and perioperative heart surgery PH		
Not recommended	Any PAH in FC I PH associated to left cardiopathy PH associated to respiratory diseases with mPAP < 40 mmHg PPH Child C	Any PAH in FC I PH associated to left cardiopathy PH associated to respiratory diseases with mPAP < 40 mmHg PPH Child C	Any PAH in FC I PH associated to left cardiopathy PH associated to respiratory diseases with mPAP < 40 mmHg PPH Child C

^(a) Only in specialised centres and while awaiting lung transplantation. Risk of acute oedema of the lung

Sitaxentan^{67,68} e o Ambrisentan^{69,70} foram também estudados em ECR que comprovaram eficácia mantida a longo prazo em doentes com HAPI e HAP associada a DTC. Nos estudos com o Sitaxentan foram ainda incluídos um pequeno número de doentes com DCC e nos do Ambrisentan foi incluído um pequeno número de doentes com HAP associada à infec-

they have teratogenous effects, making them contraindicated in pregnancy. Pregnancy should be ruled out before beginning treatment. Sitaxentan interferes with the metabolism of oral anticoagulants, causing lengthened coagulation times, thus requiring a significant reduction in anticoagulant doses and strict monitoring of INR

ção pelo VIH. Está em curso a avaliação do perfil de segurança de ambos. Naqueles estudos houve uma menor incidência de hepatotoxicidade de ambos em relação ao Bosentan, contudo todos eles podem ter toxicidade hepática pelo que estão contra-indicados em doentes com doença hepática moderada a grave. É recomendada vigilância da função hepática e doseamento das transaminases mensalmente durante o tratamento com os ARE, devendo ser reduzida a dose ou interrompido o tratamento no caso de surgirem alterações. As elevações das transaminases até três vezes o normal (8% dos casos) são reversíveis. O risco de hepatotoxicidade está aumentado quando usados associados à glibenclamida. Interagem com os contraceptivos orais, reduzindo a sua eficácia, e têm efeitos teratogéneos pelo que estão contra-indicados na gravidez, devendo esta ser excluída antes do início do tratamento. O Sitaxsentan interfere com o metabolismo dos anticoagulantes orais provocando alongamento dos tempos de coagulação, obrigando a redução significativa das doses do anticoagulante e controle apertado do INR nos primeiros meses de tratamento. O Bosentan é administrado por via oral, no primeiro mês na dose de 62,5 mg de 12 em 12 horas, passando a 125 mg de 12 em 12 horas se não surgir alteração da bioquímica hepática. A dose recomendada para o Sitaxsentan e Ambri-sentan é de 100 e 5 mg, respectivamente, por dia em toma única diária, ambos administrados por via oral.

Inibidores da 5' fosfodiesterase

As fosfodiesterases são enzimas que inactivam a guanosina monofosfato cíclica (cGMP) que serve de segundo mensageiro do óxido nítrico. Os inibidores selectivos da fosfodiesterase do tipo 5 aumentam os níveis de cGMP, pro-

in the first months of treatment. Bosentan is administered orally. In the first months the dose is 62.5 mg every 12 hours, changing to 125 mg every 12 hours if there is no change in hepatic biochemistry. The recommended doses of sitaxentan and ambri-sentan are 100 and 5 mg, respectively, in a single daily dose, both administered orally.

5-phosphodiesterase inhibitors

Phosphodiesterase are enzymes which deactivate cyclic guanosine monophosphate (cGMP), second messengers of nitric oxide. Selective 5-phosphodiesterase inhibitors increase cGMP levels, promoting vasodilation mediated by nitric oxide. Sildenafil's efficacy was confirmed in a randomised study⁷¹ and its maintained long-term efficacy has been confirmed in an open observational study⁷². The doses used in the first study were 20, 40 and 80 mg, with an improved exercise capacity seen at all dosages, but efficacy in improving hemodynamic parameters seen only at the 80 mg dose. It is a well-tolerated drug which does not require monitoring of laboratory data. The most frequently seen side effects are headaches and dyspnea and more rarely hypotension and changes in vision and perception of colour when administered at high doses. Association with treatment with nitrates could cause severe hypotension. The initial recommended dose is 20 mg every 8 hours orally.

Follow-up

Patients with PAH need strict monitoring by a team at their local Health Centre or

RECOMENDAÇÕES PARA A ABORDAGEM CLÍNICA DO DOENTE COM HIPERTENSÃO PULMONAR

Abílio Reis, Nelson Rocha, Rui Barros, Alfredo Martins, Filomena Oliveira, António Nunes Diogo, António Marinho da Silva, Sílvia Alvares, Teresa Shiang, Graça Castro, Ana Agapito

Recomendações:

Tabela XVIII – Indicações dos inibidores da 5^a fosfodiesterase no tratamento da HAP em Portugal

Nível recomendação	Sildenafil oral (Revatio®)
Indicado	HAPI; HAPF; HAP associada: a fármacos ou tóxicos; Doença do Tecido Conjuntivo sem úlceras cutâneas; em CF III
Aceitável	HAPI; HAPF; HAP associada: a fármacos ou tóxicos; Doença do Tecido Conjuntivo sem úlceras cutâneas; CF II HAP em VIH; HPTEC não cirúrgica ou c/ HP residual após cirurgia em CF II e III Qualquer HP em CF IV
Experimental	Doença veno-oclusiva e hemangiomatose capilar pulmonar ^(a) HTPP HP desproporcionada (PAPm > 40 mmHg) na fibrose pulmonar e DPOC HP secundária a cardiopatia esquerda, viabilidade p/ transplante cardíaco e peri-operatório de cirurgia cardíaca
Não recomendado	Qualquer HP em CF I HP associada a doenças respiratórias c/ PmAP < 40 mmHg

^(a) Apenas em centros especializados e enquanto aguarda transplante pulmonar. Risco de edema agudo do pulmão.

Recommendations:

Table XVIII – Indications for 5-phosphodiesterase inhibitors in the treatment of PAH in Portugal

Recommended level	Oral sildenafil (Revatio®)
Indicated	IPAH; FPAH; PAH associated to drugs or toxins; connective tissue disease with no skin ulcers; in FC III
Acceptable	IPAH; FPAH; PAH associated to drugs or toxins; connective tissue disease with no skin ulcers; FC II PAH in HIV; nonsurgical CTEPH or with residual PH after surgery in FC II and III Any PH in FC IV
Experimental	Veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis ^(a) PPH Disproportionate PH (mPAP > 40 mmHg) in pulmonary fibrosis and COPD PH associated to left cardiopathy, viability for heart transplantation and perioperative heart surgery PH
Not recommended	Any PH in FC I PH associated to respiratory diseases with mPAP < 40 mmHg

^(a) Only in specialised centres and while awaiting lung transplantation. Risk of acute oedema of the lung

movendo a vasodilatação mediada pelo óxido nítrico. A eficácia do Sildenafil foi confirmada num estudo randomizado⁷¹, tendo-se verificado, num estudo observacional aberto, a manutenção da sua eficácia a longo prazo⁷². As doses utilizadas no primeiro estudo foram de 20, 40 e 80 mg, tendo-se verificado melhoria da capacidade para o exercício com todas as dosagens, mas só a dose de 80 mg foi eficaz na melhoria dos parâmetros hemodinâmicos. É um fármaco bem tolerado e que não obriga a monitorização de dados laboratoriais, sendo os efeitos secundários mais frequentes as cefaleias e a dispepsia e mais raramente hipotensão e alterações da visão e percepção da cor, quando administrado em doses altas. A associação ao tratamento com nitratos pode provocar hipotensão grave. A dose inicial recomendada é de 20 mg de 8 em 8 horas por via oral.

Seguimento

Os doentes com HAP devem ter uma vigilância apertada pela equipa de saúde da sua área de residência, no Centro de Saúde ou no Hospital, e pela equipa de um centro de referência de HAP. A vigilância efectuada pela equipa de saúde da área de residência deve cumprir os objectivos seguintes:

1. Garantir o cumprimento das medidas gerais recomendadas, contactando o centro de referência sempre que considerado adequado
2. Quando necessário e se por qualquer motivo o doente não o possa fazer, estabelecer a ligação com o centro de referência

Após o início do tratamento, o plano de seguimento dos doentes no centro de referên-

hospital and by a team at a PAH referral centre. The follow-up performed by the local healthcare centre team should meet the following goals:

Ensure compliance with the overall measures recommended

Contacting the referral centre whenever necessary and if for any reason the patient cannot contact the referral centre after beginning treatment.

The patient's follow-up plan at the PH referral centre depends on the type of PH, the patient's clinical situation, the type of treatment prescribed and response to this. The follow-up performed by the referral centre team has the following goals:

To evaluate response to treatment

To prevent and treat complications of the disease or its treatment

Early detection of clinical worsening

To change the treatment according to disease progress.

It is recommended that the first evaluation after beginning or changing treatment is made at three months as it has been proven that for the majority of drugs used, the response seen in the first three months of treatment predicts long-term progress. The following visits should be defined in line with the patient's clinical state and disease progress. The recommendations presented in Table XIX are just a guideline.

Treatment by goals and combined therapy

The values of some pretreatment clinical variables (WHO functional classification, distance walked in the 6MWT, minimum oxygen consumption and maximum systemic blood pressure in cardiorespiratory

RECOMENDAÇÕES PARA A ABORDAGEM CLÍNICA DO DOENTE COM HIPERTENSÃO PULMONAR

Abílio Reis, Nelson Rocha, Rui Barros, Alfredo Martins, Filomena Oliveira, António Nunes Diogo, António Marinho da Silva, Sílvia Alvares, Teresa Shiang, Graça Castro, Ana Agapito

Tabela XIX – Seguimento no centro de referência de HAP

Actos	Periodicidade
Sintomas (classe funcional)	Aos 3 meses e depois de 3 em 3 ou de 6 em 6 meses
Exame Físico	
Teste de 6 minutos de marcha	Aos 3 meses e depois de 3 em 3 ou de 6 em 6 meses
Radiografia de tórax e ECG	6 em 6 meses
Hemograma e bioquímica do sangue c/ pró-BNP	6 em 6 meses
Enzimas hepáticas nos doentes medicados c/ ARE	Mensalmente
Ecocardiograma	6 em 6 ou 12 em 12 meses
Estudo hemodinâmico (cateterismo direito)	Inicial, aos 3 a 6 meses e depois anualm/
Prova de esforço cardiopulmonar em doentes nas classes funcionais I e II, ou c/ distância percorrida no TSMM > 450 metros ou > 80% do esperado	6 em 6 ou 12 em 12 meses

Table XIX – Follow-up in the PAH referral centre

Steps	Timing
Symptoms (functional classification)	At 3 months and afterwards every 3 or every 6 months
Physical examination	
The six-minute walk test	At 3 months and afterwards every 3 or every 6 months
Chest X-ray and ECG	Every 6 months
Complete blood count and biochemistry with proBNP	Every 6 months
Hepatic enzymes in patients medicated with ERA	Monthly
Echocardiogram	Every 3 months or every 6 months
Hemodynamic study (Swan-Ganz catheterization)	Initially at 3-6 months and after annually
Cardiopulmonary stress test in patients in functional class I and II, or with distance walked in the 6MWT > 450 metres or > 80% of that predicted	Every 6 months or every 12 months

cia de HP depende do tipo de HP, da situação clínica do doente, do tipo de terapêutica instituída e da resposta à mesma. A vigilância efectuada no centro de referência tem os seguintes objectivos:

1. Avaliar a resposta à terapêutica
2. Prevenir e tratar complicações da doença e do tratamento
3. Detectar precocemente o agravamento clínico
4. Alterar a terapêutica de acordo com a evolução

exercise) and hemodynamic response in the first three months of treatment have been identified as strong predictors of prognosis. The cut-offs of these individual values and the parameters for evaluating response to treatment in PAH are ill defined. Lack of response should be seen as a situation in which there is clinical worsening after beginning treatment.

In cases of nonresponse or response considered unsatisfactory, treatment should be changed at the decision of the referral centre in line with established recommendations

Recomenda-se que a primeira avaliação após o início ou a modificação da terapêutica se faça aos três meses, já que está provado, para a maioria dos fármacos utilizados, que a resposta observada nos primeiros três meses de tratamento é preditiva da evolução a longo prazo. As visitas seguintes devem ser definidas de acordo com o estado clínico do doente e com a sua evolução. As recomendações da Tabela XIX servem apenas de orientação.

Tratamento por objectivos e terapêutica combinada

Estão identificados os valores de algumas variáveis clínicas pré-tratamento (classe funcional da OMS, distância percorrida no TSM, consumo máximo de oxigénio e TA sistólica máxima no exercício cardio-respiratório) e de resposta hemodinâmicas aos três meses de tratamento, como fortes predictores de prognóstico. Contudo, não estão definidos os *cut-offs* desses valores e dos parâmetros de avaliação de resposta ao tratamento da HAP, não sendo por isso possível determinar com objectividade uma boa resposta, uma resposta satisfatória ou uma resposta insuficiente. Deve entender-se por não resposta uma situação em que se verifique agravamento clínico progressivo após o início do tratamento.

Em caso de não resposta ou de resposta considerada não satisfatória a terapêutica deve ser alterada, por decisão do centro de referência, de acordo com as recomendações estabelecidas e com o estado do conhecimento científico actual.

Explorando as interacções moleculares dos três grupos de fármacos disponíveis para o tratamento da HAP, é previsível que exista uma acção sinérgica entre eles. É possível que a sua associação melhore a eficácia te-

and the level of current scientific knowledge.

In exploring the molecular interactions of the three classes of drugs available for PAH treatment, synergic action among them is predictable. It is likely that association improves treatment efficacy and minimises risks of toxicity by increase of individual dose. There are four possible combinations:

1. ERB and prostanoid
2. ERB and 5-phosphodiesterase inhibitor
3. 5-phosphodiesterase inhibitor and prostanoid
4. Combination of three drugs of different groups.

There is already evidence demonstrating advantage in using combined treatment⁷³. It is not yet enough to allow specific recommendations to guide clinical practice for situations in which monotherapy fails.

Thus, and through the use of well-defined treatment or investigation protocols with well-defined endpoints, referral centres can use combined treatment of two or more drugs to treat PAH, taking into account clinical severity, disease progression and thorough understanding of the drugs' therapeutic action, type of synergy and side effects. Treatment decisions should be made and adjusted in line with predefined goals.

Septostomy

The idea that patients with PAH who have patent foramen ovale present greater survival supports the concept of septostomy in PAH treatment. Creating a right to left atrial shunt makes possible right ventricle decompression, increase left ventricle pre-

rapêutica e minimize os riscos de toxicidade por aumento da dose individual. Existem quatro combinações possíveis:

1. ARE e prostanóide
2. ARE e inibidor da 5' fosfodiesterase
3. Inibidor da 5' fosfodiesterase e prostanóide
4. Combinação de três fármacos de grupos diferentes

Havendo já alguma evidência que demonstra vantagem no recurso à terapêutica combinada⁷³, ela não é ainda suficiente para permitir que se estabeleçam recomendações específicas orientadoras da prática clínica para as situações em que a monoterapia falhou.

Assim e mediante a utilização de protocolos de tratamento ou de investigação bem desenhados, com *end points* bem definidos, os centros de referência podem recorrer a terapêuticas combinadas de dois ou mais fármacos para o tratamento da HAP, tendo em conta a gravidade clínica, a evolução da doença e o bom conhecimento dos fármacos quanto à sua acção terapêutica, tipo de sinergia e efeitos secundários. As decisões terapêuticas devem ser tomadas e reajustadas de acordo com objectivos pré-definidos.

Septostomia auricular

A constatação de que os doentes com HAP com foramen oval patente apresentam maior sobrevida, suporta o conceito da septostomia no tratamento da HAP. A criação dum *shunt* auricular direito-esquerdo permite a descompressão do ventrículo direito, o aumento da pré-carga do ventrículo esquerdo e o aumento do débito cardíaco. Os doentes com pressão média na aurícula direita > 20

load and increase cardiac output. Patients with mean right atrial pressure >20 mmHg and peripheral oxygen saturation at rest and on breathing air <80% present an increased risk of mortality associated with septostomy.

Lung transplantation

Up to 25% of patients with IPAH do not respond to treatment. The prognosis of patients in functional class III and IV who do not respond to medical treatment is poor as there is only a narrow window of opportunity. These patients should be referred for lung transplantation as soon as they meet published international recommendations. Preferred treatment is bipulmonary transplantation, with some cases needing cardiopulmonary or unipulmonary transplantation.

- All patients with PAH in FC II-IV should be treated with specific vasoactive drugs in line with the indications in Tables XVI, XVII and XVIII
- Combined treatment should be considered in patients who do not reach treatment goals
- Combined treatment should be considered as 1st line in unstable patients in FC IV
- Septostomy should be considered in severe patients as a bridge to lung transplantation
- Lung transplantation should be considered as end of line treatment and only once all other treatment options, including iv prostanoids and combined treatment, have been exhausted
- All patients should have a protocol follow-up which should include severity and prognosis parameters

mmHg e saturação periférica de oxigénio em repouso e a respirar ar < 80%, apresentam um risco elevado de mortalidade com a realização da septostomia.

Transplante pulmonar

Uma fracção de doentes com HAPI que pode chegar aos 25%, não responde à terapêutica. O prognóstico dos doentes em classe funcional III e IV que não respondem ao tratamento médico é mau sendo pequena a janela de oportunidade pelo devem ser referenciados a centros de transplantação pulmonar, logo que cumpram as recomendações internacionais publicadas. O tratamento preferido é o transplante bipulmonar, havendo em alguns casos necessidade de transplante cardiopulmonar ou transplante unipulmonar.

- Todos os doentes com HAP em CF II a IV devem ser tratados com fármacos vasoactivos específicos conforme as indicações das tabelas 14, 15 e 16
- A terapêutica combinada deve ser considerada nos doentes que não atinjam os objectivos do tratamento
- A terapêutica combinada deve ser considerada em 1ª linha nos doentes instáveis em CF IV
- A septostomia auricular deve ser considerada nos doentes graves como ponte para o transplante pulmonar
- O transplante pulmonar deve ser considerado como terapêutica de fim de linha e só depois de esgotadas todas as opções terapêuticas que incluem os prostanoides intravenosos e a terapêutica combinada
- Todos os doentes devem ter um seguimento protocolado que deve incluir os parâmetros de estratificação da gravidade e prognóstico

Special situations

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)

The cumulative rate of symptomatic CTEPH after a documented episode of pulmonary embolism is 1.0% at 6 months, 3.1% at 12 months and 3.8% at 2 years²¹. HP 12 weeks after pulmonary embolism despite efficacious hypocoagulation is a definition of CTEPH. Patients with residual PH (sPAP 35-50 mmHg) are at risk of developing severe PH and should maintain follow-up with regular clinical and hemodynamic evaluation. When sPAP is >50 mmHg at 12 weeks the prognosis is gloomy with survival under 20% at 2 years. In these patients there is usually an initial transitory improvement in symptoms corresponding to resolution of the acute embolism, followed by worsening, with progressive increased PH²². Swan-Ganz catheterization is indicated to confirm PAH when sPAP is >50mmHg, and these patients should undergo evaluation for pulmonary endarterectomy (PEA).

CTEPH is partly due to thrombotic or embolic obliteration of the arterial lumen. The initial thromboembolic event is followed by a process of vascular remodelling of the areas which were spared, similar to what happens in idiopathic PAH. This mechanism explains the onset of CTEPH with no evidence of proximal segmental thromboembolism.

The treatment of choice in symptomatic CTEPH is PEA but not all patients are candidates for surgery. Patients with a large area of proximal vascular obliteration and estimated reduced PVR >50% post-PEA are good candidates. Patients with distal disease and disproportionately high PVR in relation to the segmental obstruction have a

Situações especiais

Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica (HPTEC)

A incidência cumulativa de HPTEC sintomática após um episódio documentado de embolia pulmonar é de 1.0% aos 6 meses, 3.1% aos 12 meses e 3.8% aos 2 anos²¹. A presença de HP 12 semanas após embolia pulmonar, apesar de hipocoagulação eficaz, define HPTEC. Os doentes com HP residual (PSAP entre 35 e 50mmHg) encontram-se em risco de desenvolver HP grave e devem manter seguimento com avaliação clínica e ecocardiográfica regular. Quando a PSAP é > 50mmHg às 12 semanas, o prognóstico é sombrio com uma sobrevivência inferior a 20% aos 2 anos. Nestes doentes há habitualmente uma melhoria sintomática transitória inicial correspondente à resolução da embolia aguda, seguida de agravamento, com aumento progressivo da HP²². O cateterismo direito está indicado, para confirmação de HAP, quando a PSAP é > 50mmHg, devendo estes doentes prosseguir avaliação para endarterectomia pulmonar (EAP).

A HPTEC deve-se em parte à obliteração trombótica ou embólica do lúmen arterial. Ao evento tromboembólico inicial segue-se um processo de *remodeling* vascular nas áreas poupadas, semelhante ao que acontece na HAP idiopática. Este mecanismo explica a ocorrência de HPTEC sem evidência tromboembólica segmentar proximal.

O tratamento de escolha da HPTEC sintomática é a EAP, mas nem todos os doentes são candidatos cirúrgicos. São bons candidatos os doentes com grande área de obliteração vascular proximal e redução estimada da RVP > 50% pós EAP. Os doentes com doença distal e RVP desproporcionalmente elevada em relação à obstrução segmentar têm baixa probabilidade

low probability of resolution with PEA. Operatory mortality is 5-15% in centres with greater experience. The surgical risk depends on the PEA and the PH severity. Ancillary procedures, sometimes necessary (e.g. valve replacement, revascularisation), do not add significant additional risk. There are few absolute contraindications for the procedure and age is not considered an impediment to surgery. The decision to operate should be made through a multidisciplinary evaluation in referral centres with proven experience. Lung transplantation could be an option, depending on hemodynamic parameters, age and co-morbidities. In inoperable cases or in residual post-PEA CTEPH, specific drug treatment should be considered. Non-controlled studies with bosentan and sildenafil show benefits to these drugs. In cases of inoperable CTEPH the recommendations for treatment of IPAHA should be adopted.

- Echocardiograph re-evaluation should be performed 12 weeks after acute pulmonary embolism with PH
- Any symptoms seen in the follow-up of patients with pulmonary embolism, particularly in the first two years after the initial event, means ruling out CTEPH through ventilation perfusion pulmonary scintigraphy
- All patients with CTEPH should be considered candidates for PEA and assessed for this. PEA is a procedure with a high rate of mortality during the operation and as such should only be performed in centers experienced in this type of surgery
- Specific drug treatment should be considered in patients with inoperable or residual post-PEA CTEPH in line with the IPAHA treatment algorithm
- Patients with CTEPH should maintain hypocoagulation for an indefinite time period, irrespective of the medical or surgical approach taken

de resolução com EAP. A mortalidade operatória é de 5% a 15% nos centros com maior experiência. O risco cirúrgico depende da EAP e da gravidade da HP. Os procedimentos acessórios, por vezes necessários (ex: substituição valvular, revascularização), não contribuem significativamente com risco adicional. Há poucas contra-indicações absolutas para o procedimento e a idade não é considerada impeditiva da cirurgia. A decisão de operabilidade deve ser determinada através de uma avaliação multidisciplinar em centros de referência com experiência documentada. Dependendo dos parâmetros hemodinâmicos, idade e comorbilidades, o transplante pulmonar pode ser uma opção. Nos casos não operáveis ou na HPTEC residual pós-EAP, deve ser considerada a terapêutica farmacológica específica. Estudos não controlados com bosentan e sildenafil mostraram benefícios destes fármacos. Nos casos de HPTEC inoperável devem ser adoptadas as recomendações para o tratamento da HAPI.

- Deve ser efectuada reavaliação ecocardiográfica 12 semanas após embolia pulmonar aguda com HP
- A presença de sintomas, no seguimento do doente com embolia pulmonar, sobretudo nos dois primeiros anos após o evento inicial, obriga à exclusão de HPTEC através da realização de cintigrafia de ventilação/perfusão
- Todos os doentes com HPTEC devem ser considerados candidatos a EAP e devem ser avaliados com essa finalidade. A EAP é um procedimento com mortalidade operatória considerável pelo que só deve efectuado por centros com experiência neste tipo de cirurgia
- Nos doentes com HPTEC inoperável ou residual pós-EAP deve ser considerada a terapêutica farmacológica específica de acordo com o algoritmo de tratamento da HAPI
- Os doentes com HPTEC, independentemente da abordagem médica ou cirúrgica, devem manter hipocoagulação por tempo indefinido

Pulmonary hypertension due to lung disease and/or chronic hypoxemia

PH due to chronic respiratory disease is usually mild to moderate (mPAP <35 mmHg). Unlike what is seen in idiopathic PAH, right ventricular failure caused by low output is uncommon and not usually a factor determining mortality in these patients. Treatment of PH is aimed at maximising treatment for the underlying respiratory disease. Specific treatment with pulmonary vasoactive agents could inhibit hypoxic vasoconstriction and worsen gas exchange, with consequent clinical worsening^{20,37}.

When PH is disproportionate to the underlying respiratory disease (sPAP >60 mmHg) a concomitant cause of the increased PAP should be considered. Thus evaluation should be complemented with hemodynamic study to confirm diagnosis. Specific treatment should be considered in patients with mPAP >40 mmHg not explained by the underlying respiratory disease. In any case, intervention with specific treatment is considered as experimental and as such should only be performed in referral centres experienced in PAH treatment.

- In PH caused by pulmonary disease and/or chronic hypoxemia, the approach consists of maximizing treatment for the underlying disease. The use of pulmonary vasoactive drugs could lead to worsened gas exchange
- Specific treatment should be considered in patients with PH disproportionate to the respiratory disease (sPAP > 60 mmHg), after confirmation via hemodynamic study (mPAP > 40 mmHg) in centers experienced in PAH treatment

Hipertensão Pulmonar devida a doença pulmonar e/ou hipoxemia crónica

A HP devida a doença respiratória crónica é habitualmente ligeira a moderada (PAPm < 35mmHg). Ao contrário do que acontece na HAP idiopática a falência ventricular direita por baixo débito é rara e normalmente não é um factor determinante da mortalidade nestes doentes. O tratamento da HP é dirigido à optimização da terapêutica para a doença respiratória de base. A terapêutica específica com fármacos vasoactivos pulmonares pode inibir a vasoconstrição hipóxica e agravar o compromisso de trocas gasosas com consequente deterioração clínica^{20,37}.

Quando a HP é desproporcional à doença respiratória de base (PSAP > 60mmHg) deve-se considerar a possibilidade de causa concomitante para a elevação da PAP. Neste caso a avaliação deve ser complementada com estudo hemodinâmico para confirmação do diagnóstico. Nos doentes com PAPm > 40mmHg não explicável pela doença respiratória subjacente, deve ser considerada terapêutica específica. Em qualquer caso, a intervenção com terapêutica específica é considerada experimental e só deve ser efectuada em centros de referência, com experiência no tratamento de HAP.

- Na HP devida a doença pulmonar e/ou hipoxemia crónica a abordagem consiste na optimização da terapêutica para a doença de base. O uso de fármacos vasoactivos pulmonares pode conduzir a deterioração das trocas gasosas.
- Nos doentes com HP desproporcional à doença respiratória (PSAP > 60mmHg) pode ser equacionado o uso de terapêutica específica, após confirmação com estudo hemodinâmico (PAPm > 40mmHg) em centros com experiência no tratamento de HAP.

Portopulmonary hypertension

Portal hypertension, with or without cirrhosis, is a condition necessary for the development of port pulmonary hypertension (PPH). Treatment is difficult and not yet well established. General measures include oxygen to attain saturation >90% and diuretics to control volume overload. Hypocoagulation should not be introduced in patients with changes in coagulation and/or associated thrombocytopenia. In mild to moderate PH and when there is no markedly increased cardiac output, the vasoreactivity test is useful for defining patients who will benefit from calcium channel blockers. PH increases the risk of complications associated to liver transplantation and this is contraindicated when mPAP is >35 mmHg. Specific drug treatment can be considered in patients with Child A or B and in candidates for liver transplantation but with severe PH, attempting to attain hemodynamic improvement which will allow transplantation to be performed. Epoprostenol is the most studied drug. ERB should be avoided due to the risk of hepatotoxicity. PH can regress after transplant, particularly in cases with high pretransplant cardiac output.

- Specific treatment should be considered in symptomatic PPH, class III/IV, in patients with Child A or B and attempting to attain hemodynamic improvement in patients candidates for lung transplantation

Pulmonary hypertension in children

Although encompassed in successive classification proposals from Evian to Venice, pulmonary disease in children is different to

Hipertensão portopulmonar

A hipertensão portal, com ou sem cirrose, é condição necessária para o desenvolvimento de hipertensão portopulmonar (HTPP). O tratamento é difícil e ainda mal estabelecido. Medidas gerais incluem oxigénio para obter saturação > 90% e diuréticos para controlo da sobrecarga de volume. A hipocoagulação não deve ser introduzida em doentes com alterações da coagulação e/ou trombocitopenia associada. Na HP ligeira a moderada, e na ausência de um débito cardíaco marcadamente elevado, o teste de vasoreactividade é útil para definir os doentes que beneficiam com antagonistas dos canais de cálcio. A HP aumenta o risco de complicações associadas ao transplante hepático e, se a PAPm é > 35mmHg, contraindica-o. A terapêutica farmacológica específica pode ser considerada nos doentes em Child A ou B e nos candidatos a transplante hepático, mas com HP grave, na tentativa de melhoria hemodinâmica capaz de permitir o transplante. O epoprostenol é o fármaco mais estudado. Os ARE devem ser evitados pelo risco de hepatotoxicidade. A HP pode regredir no pós-transplante, sobretudo nos casos com alto débito cardíaco pré-transplante.

- O tratamento específico deve ser considerado na HTPP sintomática, classe III/IV, em doentes Child A ou B e na tentativa de optimização hemodinâmica nos doentes candidatos a transplante pulmonar

Hipertensão Pulmonar na criança

Embora contemplada nas sucessivas propostas de classificação, desde Evian até Veneza, a doença vascular pulmonar na criança tem particularidades resultantes da diferenciação etária, com consequências fisiopatológicas,

that in adults, with physiopathological and diagnostic consequences and impact on follow-up and treatment, stemming from the age difference. Normal mPAP varies with age, being somewhat higher in the newborn, but never exceeding 20mmHg. Mean PCWP is 8 mmHg, with normal upper limit 13 mmHg. As in the adult, normal limit for PVR is 3 Wood units (WU). In the adult, however, weight and stature is more constant and as such PVR is not corrected for corporal surface area. On the other hand, given children's great variety of sizes, PVR is usually calculated based on the cardiac index rather than corporal surface area. Accordingly it is important to bear this difference in mind in comparing the PVR values among adults and children⁷⁴.

- In the child, except the newborn and infant, PH is defined by a resting mPAP \geq 25 mmHg
- PAH is more frequent than venous PH in children

It is expected that a better understanding of the disease and the availability of new treatments will bring about a revolution in the criteria for defining the disease. In the preschool and school age child an mPAP 20 mmHg with PVR 3 WU/m² and PCWP 13 mmHg is the hemodynamic triad which distinguishes pulmonary arterial hypertension.

Causes of pulmonary hypertension in children

PH in children almost always presents as pulmonary arterial hypertension (PAH). IPAH, rare in children, presents in a more aggressive way and mean survival without

diagnósticas, de seguimento e terapêuticas, distintas do adulto. A PAPm normal é variável com a idade, sendo algo mais elevada no recém-nascido, mas nunca ultrapassando os 20mmHg. A PECP é, em média, de 8mmHg, com um limite máximo do normal de 13mmHg. Tal como no adulto, o limite do normal para a RVP é de 3 unidades Wood (UW). Contudo, no adulto, o peso e a estatura é mais constante e, por isso, a RVP não é corrigida para a área corporal. Ao invés, na criança, dada a grande variabilidade de tamanhos, a RVP é geralmente calculada com base no índice cardíaco, logo em função da superfície corporal. De modo que importa ter esta diferença em conta na eventual comparação de valores de RVP entre adultos e crianças⁷⁴.

- Na criança, exceptuando o recém-nascido e o lactente, a HP é definida por uma PAPm ≥ 25 mmHg em repouso.
- A HAP é mais frequente que a HP venosa, na criança

É previsível que com o melhor conhecimento da doença e a disponibilização de novas terapêuticas venha a haver evolução nos critérios de definição da doença e que na criança em idade pré-escolar e escolar o valor de 20mmHg de PAPm, com $3UW/m^2$ de RVP e uma PECP 13mmHg constituíam a tríade hemodinâmica discriminativa de hipertensão arterial pulmonar.

Causas de Hipertensão Pulmonar na criança

A HP na criança apresenta-se, quase sempre, como hipertensão arterial pulmonar

treatment is around 10 months. Just as in adults, FPAH is frequently accompanied by genetic mutations and deletions⁷⁵.

PH-associated vasculitis or collagenosis is uncommon in small children as is pulmonary veno-occlusive disease or pulmonary capillary haemangiomatosis.

Chronic liver disease-associated PAH is uncommon in children and can impact on the timing of the liver transplantation.

CHD with left to right shunt is the leading cause of PH in children (Table XX and XXI).

The dependant PH shunt could be accompanied by early pulmonary vascular remodelling, persisting in increased resistance to pulmonary flow. A drop here to a tenth of systemic resistance, expected during the first month of life, is not seen and pulmonary vascular disease gradually onsets. The age at which irreversible vascular lesion are established varies. Patients with VSD or PDA do not usually develop PH before the age of 12 months. Children with Down's syndrome run a higher risk of developing early PH. Timely surgical correction with cardiac catheterization usually interrupts this pathological process. Accordingly, thanks to progress in early diagnosis and treatment, situations such as Eisenmenger's syndrome tend to be uncommon in this age group.

Excluding congenital cardiopathies, persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) is the most prevalent form of PAH in the neonatal period. In the first few minutes after birth, lung pressure should fall to half the systemic pressure values, something which does not happen in PPHN⁷⁷. Meconium aspiration syndrome (around 50%) and sepsis/pneumonia (around 20%) are the associations most often seen with this entity. Respiratory distress

(HAP). A HAPI, rara na criança, apresenta-se de forma mais agressiva e a sobrevivência média, na ausência de tratamento, ronda os 10 meses. Tal como no adulto, a HAPF acompanha-se frequentemente de mutações e deleções genéticas⁷⁵.

As vasculites ou colagenoses associadas a HP são raras na criança pequena, assim como o é a doença veno-oclusiva pulmonar ou a hemangiomatose capilar pulmonar.

A HAP associada a doença hepática crónica é rara na criança e pode influenciar o *timing* do transplante hepático.

A DCC com *shunt* esquerdo-direito é a maior causa de HP na criança (Tabela XX e XXI).

A HP *shunt* dependente pode acompanhar-se de remodelagem vascular pulmonar precoce, persistindo uma resistência elevada ao fluxo pulmonar. A descida desta para um décimo da resistência sistémica, esperada durante o primeiro mês de idade, não se verifica e, paulatinamente, instala-se a doença vascular pulmonar, sendo variável a idade de estabelecimento das lesões vasculares irreversíveis. Os doentes com CIV ou PCA, em regra, não desenvolvem HP antes dos 12 meses. As crianças com síndrome de Down têm maior risco de desenvolver HP precocemente. A correcção cirúrgica atempada da CC geralmente interrompe este processo patológico. E, por isso, graças ao progresso no seu diagnóstico e tratamento precoces, as situações de síndrome de Eisenmenger tendem a rarear neste grupo etário.

Excluindo as cardiopatias congénitas, a hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN) é a forma mais prevalente de HAP no período neonatal – nos primeiros minutos após o nascimento a pressão pulmonar deve cair para metade dos valores da pressão sistémica, o que não acontece na HPPRN⁷⁷. O síndrome de aspiração meconial (cerca de 50%) e a sépsis/

syndrome of various causes and perinatal asphyxia make up about 10% of PPHN. However, in around 20% of cases it is not possible to identify any association (idiopathic PPHN). Capillary alveolar dysplasia, a rare pulmonary vascular development anomaly, with PH and late onset refractory hypoxemia – after 12 hours of life – is a distinct entity.

Left heart circulatory obstacles are the most common cause of passive venous hypertension. Unlike that seen in adults, left ventricular dysfunction caused by myocardiopathy is less prevalent, with aortic coarctation, critical lesions of the aortic valve and left atrial return and drainage anomalies much more frequent. The relatively common coexistence of left to right shunt in many of these anomalies can complicate the situation – mixed, arterial and venous PH – and require a more complex treatment approach.

PH associated to dysplasia or chronic obstructive pulmonary disease, hypoventilation, bronchiolitis obliterans, developmental anomalies or diaphragm hernia in addition to interstitial diseases and pulmonary fibrosis are exceptions which become very severe. Treatment is essentially aimed at the underlying condition.

Chronic pulmonary thromboembolic disease is very rare in children.

Diagnostic evaluation

Clinical suspicion – identification

An aetiological diagnosis is vital before instituting any treatment. Systematic research must be undertaken into possible anomalies in pregnancy and the neonatal period, pre-

RECOMENDAÇÕES PARA A ABORDAGEM CLÍNICA DO DOENTE COM HIPERTENSÃO PULMONAR

Abílio Reis, Nelson Rocha, Rui Barros, Alfredo Martins, Filomena Oliveira, António Nunes Diogo, António Marinho da Silva, Sílvia Alvares, Teresa Shiang, Graça Castro, Ana Agapito

Tabela XX – Cardiopatias congénitas associadas a HP

1. <i>Shunt</i> esquerdo – direito
CIV
DSAV
PCA
CIA
Janela aorto-pulmonar
2. Aumento da pressão venosa pulmonar
Cardiomiopatia
Coartação da aorta (disfunção diastólica do VE)
VE hipoplásico
Complexo de Shone
Estenose mitral
Membrana supravalvular mitral
Cor triatriatum
Estenose das veias pulmonares/doença veno-oclusiva
Drenagem venosa Pulmonar anómala total
3. Cardiopatias cianóticas
TGA
Truncus arteriosus
Atresia Pulmonar com CIV
Coração univentricular (sem obstáculo pulmonar/CIA não restritiva)
4. Anomalias das artérias pulmonares ou veias pulmonares
Origem anómala da AP da Aorta
“Ausência” unilateral de uma das artérias pulmonares
Síndrome da Cimitarra
5. Anastomoses sistémico-pulmonares
Anastomose de Waterston
Anastomose de Potts
Anastomose de Blalock-Taussig

Adaptado de Rashid A⁷⁶

Tabela XXI – Incidência de HP nas cardiopatias congénitas

Tipo de Cardiopatia Congénita	Incidência de HAP
CIV de qualquer tamanho	10%
CIA de qualquer tamanho	4-6%
Canal Arterial largo	16%
CIV largo	50%
CIA largo	10%
Truncus Arteriosus	100%
Defeito Septal Auriculo-ventricular Completo	100%

Table XX – Congenital cardiopathies associated to PH

1. Left to right shunt
Ventricular Septal Defect
Patent Ductus Arteriosus (PDA)
Atrial Septal Defect
Aortopulmonary window
2. Increased pulmonary venous pressure
Cardiomyopathy
Aortic coarctation (LV diastolic dysfunction)
Hypoplastic LV
Shone's complex
Mitral stenosis
Supravalvular mitral membrane
Cor triatriatum
Pulmonary vein stenosis/veno-occlusive disease
Venous drainage
Total pulmonary anomaly
3. Cyanotic cardiopathies
Transposition of the great arteries
Truncus arteriosus
Atresia Pulmonar with Ventricular septal defect
Univentricular heart (with no pulmonary obstacle/nonrestrictive)
4. Pulmonary artery or vein anomalies
Origin of anomaly PA of the aorta
Unilateral lack of one of the pulmonary arteries
Scimitar syndrome
5. Systemic to pulmonary anastomosis
Waterston anastomosis
Potts anastomosis
Blalock-Taussig anastomosis

Adapted from Rashid A⁷⁶

Table XXI – PH incidence in congenital cardiopathies

Congenital cardiopathy type	PAH incidence
Any size VSD	10%
Any size ASD	4-6%
Large ductus arteriosus	16%
Large VSD	50%
Large ASD	10%
Truncus Arteriosus	100%
Complete atrioventricular septal defect	100%

pneumonia (cerca de 20%) são as associações mais frequentemente encontradas naquela entidade. O síndrome de dificuldade respiratória, de várias causas, e a asfixia perinatal contribuem com 10% para a HPPRN. Contudo, em cerca de 20% dos casos não é possível identificar qualquer associação (HPPRN “idiopática”). A displasia alvéolo capilar, anomalia rara do desenvolvimento vascular pulmonar, com HP e hipoxémia refractária de início tardio – após 12 horas de vida – é uma entidade distinta.

Os obstáculos circulatórios ao coração esquerdo são a causa mais comum de hipertensão pulmonar venosa, passiva. Ao contrário do verificado no adulto a disfunção ventricular esquerda por miocardiopatia é menos prevalente, sendo a coarctação aórtica, as lesões críticas da válvula aórtica e as anomalias no retorno e no esvaziamento da aurícula esquerda, muito mais frequentes. A coexistência, relativamente comum, de *shunt* esquerdo-direito em muitas destas anomalias, pode complicar a situação – HP mista, arterial e venosa – e obrigar a abordagem terapêutica mais complexa.

A HP associada a displasia ou doença pulmonar obstrutiva crónica, hipoventilação, bronquiolite obliterante, anomalias do desenvolvimento ou hérnia diafragmática, bem como, com doenças do interstício e fibrose pulmonar, excepcionalmente atinge graus de grande gravidade. O tratamento é essencialmente dirigido à situação de base.

A doença tromboembólica pulmonar crónica, podendo surgir na adolescência é, no entanto, muito rara na criança.

Avaliação diagnóstica

Suspeita clínica – identificação

É fundamental ter um diagnóstico etiológico antes da instituição de qualquer terapêu-

mature birth and delayed intra-uterine growth. Any congenital diaphragm hernia or chronic pulmonary disease must be uncovered.

PH symptoms and presentation vary greatly. In the infant, red flags are lack of appetite with poor weight gain, tachycardia and tachypnoea with excessive sweat and irritability. There is occasionally crying with spasms and cyanosis. In older children, when there is no cardiopathy or known *ab initio* disease, PH must be suspected if the patient tires easily when performing exertion he/she used to perform easily, or if there are syncope or dyspnea related to physical activity. Syncope may appear in puberty and adolescence (50% of cases), as can angina and/or palpitations with exertion, related to right ventricular ischemia. The interval between onset of symptoms and diagnosis is usually shorter than in adults. In Eisenmenger’s syndrome the cyanosis is more marked than in other PH situations.

In the physical examination, accentuated pulmonic components of the second heart sound, a systolic murmur due to tricuspid regurgitation or a diastolic murmur due to pulmonary failure heard on lung auscultation, or a left parasternal or subxiphoid lift indicate increased right pressures. Unlike in adults hepatomegaly precedes onset of oedema of the lower limbs or jugular vein engorgement.

Investigation

While electrocardiogram and chest X-ray are abnormal in the majority of patients, transthoracic cardiac Doppler ultrasound is a fundamental exam for the diagnosis

tica. Deve fazer-se uma pesquisa sistemática de possíveis anomalias no decurso da gravidez e período neonatal, se o parto foi prematuro, se houve atraso de crescimento intra-uterino e despistar hérnia diafragmática congénita ou doença pulmonar crónica. A sintomatologia de apresentação da HP é muito variável. No lactente, são sinais de alerta: a falta de apetite com má progressão ponderal, taquicardia e taquipneia com hipersudorese e irritabilidade, ocasionalmente, há choro com espasmo e cianose. Em crianças mais velhas, na ausência de cardiopatia ou doença conhecida *ab initio*, deve suspeitar-se de HP na presença de cansaço fácil para esforços anteriormente bem tolerados, síncope ou dispneia relacionados com a actividade física. Na puberdade e adolescência, pode ocorrer síncope (50% dos casos), dor anginosa e/ou palpitações com o esforço, relacionáveis com isquemia ventricular direita. O intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico é geralmente mais curto, que no adulto. No Síndrome de Eisenmenger a cianose é mais marcada que nas outras situações de HP.

No exame físico, o reforço do componente pulmonar do 2º som, um sopro sistólico de regurgitação tricúspide ou diastólico de insuficiência pulmonar, na auscultação, ou um lift para-esternal esquerdo ou sub-xifoideu indicam pressões direitas elevadas. Ao contrário do adulto, a presença de hepatomegália, precede o aparecimento de edema dos membros inferiores ou do engurgitamento jugular.

Investigação

Embora o electrocardiograma e radiografia torácica sejam anormais na maioria dos doentes, o eco-Doppler cardíaco transtorácico é o exame fundamental para o diagnóstico e

and follow-up of the child with PH. Whenever possible, lung function tests and high resolution CT scan should be performed to rule out pulmonary disease, and ventilation perfusion pulmonary scintigraphy and CT angiography performed to rule out pulmonary thromboembolic disease. The 6MWT, usually performed in children aged over 6 years old is preferable to the cardiopulmonary stress test. In addition to routine laboratory exams (haematological and biochemical), coagulopathies, collagenosis or other PAH-associated disease should be investigated. B-type natriuretic peptide (BNP or proBNP NT) and troponin I are useful in evaluating disease severity and in follow-up. Clinical means, Doppler ultrasound and BNP/proBNP NT are those usually available for follow-up in infants and very young children, as the 6MWT and invasive studies cannot be performed.

Cardiac catheterization

Right and left heart catheterization must be performed with specific angiography to establish diagnosis, degree of severity and prognosis in infantile PH. It is fundamental and indispensable as it allows future treatment to be selected, via acute vasoreactivity test: “responder” versus “nonresponder”.

The classic acute vasoreactivity test, to be performed during diagnostic catheterization, uses inhalation of 100% oxygen for 10 minutes. Concomitant short-acting vasodilators such as inhaled NO, or iv adenosine or epoprostenol⁷⁸ can be used instead. Due to logistical difficulties (epoprostenol is not available in Portugal) inhaled or iv iloprost is an acceptable alter-

seguimento da criança com HP. Sempre que possível, devem realizar-se provas funcionais respiratórias e TAC de alta resolução para exclusão de doença pulmonar e cintigrafia pulmonar de ventilação perfusão e angio-TAC para excluir doença tromboembólica pulmonar. O TSMM, exequível habitualmente em crianças a partir dos 6 anos, é preferível à prova de esforço cárdio-pulmonar. Para além das rotinas laboratoriais (hematologia e bioquímica) devem ser despistadas coagulopatias, colagenoses ou outras doenças associadas a HAP, bem como o doseamento do peptídeo natriurético auricular tipo B (BNP ou NT pró BNP) e da troponina I, úteis na avaliação da gravidade e seguimento da doença. Nos lactentes e crianças muito pequenas, os meios habitualmente disponíveis para o seguimento são a clínica, o eco-Doppler e o BNP/NT-próBNP, já que o TSMM e os estudos invasivos não são possíveis de executar.

Cateterismo cardíaco

É imprescindível a realização de um cateterismo direito e esquerdo com angiografia dedicada, para estabelecer o diagnóstico, grau de gravidade e prognóstico da HP infantil. Sendo fundamental e indispensável permite ainda seleccionar o eventual tratamento, em função do teste de vasoreactividade aguda “respondedor” versus “não-respondedor”.

O teste de vasoreactividade aguda, a ser realizado durante o cateterismo diagnóstico, recorria classicamente à inalação de 100% de oxigénio durante 10 minutos. Este, deve ser substituído pelo uso concomitante de vasodilatadores de curta duração de acção como o NO inalado, adenosina ou epoprostenol (PGI₂ sintética) intravenosos⁷⁸. Por dificuldades logísticas (não há epoprostenol disponível

native. The test is taken as positive if a drop of 20% in mean arterial pressure and baseline pulmonary resistance is attained or a drop of 10 mmHg in mean pulmonary artery pressure for absolute values under 40 mmHg, as long as the cardiac output maintains the same or increases. There are, however, no variable predictors of a response available for young patients and children as yet. It is accepted that a positive result is more probable in the younger the child. In these cases, some children, despite having symptoms for years, manifest an almost full reversal of their disease with the chronic use of calcium channel blockers (CCB) while others with a short course of symptoms seem to have irreversible disease^{78,79}. Empirical use of CCB should be avoided due to the risk of worsening.

Treatment of pulmonary hypertension in children

Support measures

The national vaccination programme should be followed and children up to the age of two years old should take prophylactic measures using palivizumab against infection with the respiratory syncytial virus.

The use of anaesthesia for any surgical or dental procedure requires particular precaution.

Patients with Eisenmenger's syndrome commonly lack iron and should take medication to ensure adequate haematopoiesis and erythrocytosis for the degree of cyanosis. Phlebotomies should be avoided because they worsen iron depletion and increase the risk of thrombosis.

em Portugal) o uso de iloprost, quer inalado quer endovenoso, é uma alternativa aceitável. É considerado positivo se for conseguida uma redução de 20% na pressão arterial média e resistências pulmonares basais, ou então, uma redução de 10mmHg ou menos na pressão média da artéria pulmonar, para valores absolutos inferiores a 40mmHg, desde que o débito cardíaco se mantenha ou aumente. Embora não se disponha ainda de variáveis predictoras de uma resposta, aceita-se que a positividade é tanto mais provável, quanto mais jovem for a criança. Nesta eventualidade, algumas crianças, apesar de sintomáticas há anos manifestam uma quase completa reversibilidade da sua doença com o uso crónico de antagonistas dos canais do cálcio (ACC), enquanto outras com um curso sintomatológico curto, aparentam ter doença irreversível^{78,79}. O uso empírico de ACC deve contudo, ser evitado, pelo risco de agravamento que comporta.

Tratamento da Hipertensão Pulmonar na Criança

Medidas de suporte

O plano nacional de vacinação deve ser mantido, e nas crianças até aos dois anos de idade deve fazer-se a profilaxia da infeção para o vírus sincicial respiratório com palivizumab. A anestesia para qualquer procedimento cirúrgico ou dentário requer particular precaução. Nos doentes com Síndrome de Eisenmenger é comum a carência em ferro e deve ser introduzida medicação no sentido de assegurar uma hematopoiese e eritrocitose adequada ao grau de cianose. As flebotomias exacerbam a deficiência em ferro e aumentam o risco de trombose, pelo que devem ser evitadas.

In terms of hypocoagulation, aspirin is used in younger children and warfarin in older ones. The ideal anticoagulant dose (warfarin) has not been set for children. When there is no thromboembolic disease, an INR value 1.5-2 seems adequate, although in patients at risk of haemorrhage values below 1.5 are acceptable. The INR should be tightly monitored, particularly in patients taking endothelin receptor blockers.

When there is right heart failure, the use of diuretics and digoxin are formally indicated. The dosage of diuretics should take the risk of dehydration into account; this could precipitate hyperviscosity and hypotension. Septostomy is performed in IPAH or in post-operational PH when there is syncope and/or severe cardiac failure⁸⁰.

When, despite optimised combined medical treatment, the clinical picture worsens (symptomatic refractory PH), the patient has to be referred to a transplantation centre.

Specific treatment

The main treatments for children with PH are almost all derived from existing adult practice, even though the data gleaned in large-scale clinical trials are founded on endpoints set for adults and cannot always be extrapolated for children. The NYHA/WHO functional classification is not applicable to infants but the four-degree classification (1-none; 2-mild; 3-moderate; 4-severe) used for cardiac failure can be of use in patient staging⁸¹. It considers clinical parameters such as weight gain/loss, tiredness on feeding, excessive sweat, heart rate, respiratory pattern and frequency, peripheral

Relativamente à hipocoagulação, utiliza-se a aspirina nas crianças mais jovens e nos mais velhos a varfarina. A dose óptima de anticoagulante (varfarina) não está encontrada na criança. Na ausência de doença tromboembólica, um valor de INR situado entre 1,5 e 2 parece ser adequado, embora em doentes com risco hemorrágico se possam aceitar valores inferiores a 1,5. O INR deve ser monitorizado de forma apertada, particularmente nos doentes a fazer antagonistas dos receptores da endotelina.

Na presença de insuficiência cardíaca direita, o uso de diuréticos e digoxina estão formalmente indicados. Relativamente aos diuréticos, a dosagem deve ter em conta o risco de desidratação, que pode precipitar hiperviscosidade e hipotensão.

A septostomia auricular é efectuada na HAPI ou na HP pós operatória em presença de síncope e/ ou insuficiência cardíaca severa⁸⁰.

Quando, apesar de uma terapêutica médica combinada optimizada, a situação clínica se agrava (HP refractária sintomática) é mandatário a referenciação do doente para um centro de transplante.

Terapêutica específica

Os princípios terapêuticos para crianças com HP são, quase todos, derivados da prática existente com adultos. Embora os dados obtidos nos grandes ensaios clínicos sejam fundamentais, os “end points” definidos para os adultos nem sempre podem ser extrapolados para as crianças. A classe funcional da NYHA/OMS não é aplicável ao lactente mas, uma classificação em 4 graus (1-ausente; 2-ligeira; 3-moderada; 4-severa) usada para a insuficiência cardíaca, tendo em consideração parâmetros clínicos como a progressão ponderal, o cansaço com as mamadas, a sudorese excessi-

perfusion and the presence and severity of hepatomegaly.

The 6MWT and the invasive hemodynamic derived parameters can be of little use due to the technical difficulties in their performance. On the other hand, the lack of long-term studies in children based on survival, quality of life, in line with patterns adapted to the different age groups, or functional classification, make tailored treatment for sequence, length and combination of the several drugs currently available required. The practical difficulties found in treating children, namely the age, level of understanding, size and in some cases the presence of other anomalies influence treatment strategies. Table XXII shows the main drugs available in Portugal and the recommended doses.

In responders, basic treatment is CCB based – nifedipine, amlodipine, diltiazem – in the maximum doses tolerated. A favourable response is expected in around 40% of these children as opposed to less than 10% in adults^{78,79}.

The only drug tested against placebo in children with PH is epoprostenol⁸², and it is not available in Portugal, so other prostacyclin analogues, (iloprost and treprostinil), have to be used. The availability of pulmonary vasodilator drugs administered orally was crucial in the approach to this disease in children. The vast majority of children with PH will definitely need another type of vasodilator treatment, almost always bosentan or sildenafil. Iloprost inhaled every 3-4 hours is impractical in infants or small children and not easy to implement in older children. Equally so sc treprostinil is poorly tolerated and iv ilo-

RECOMENDAÇÕES PARA A ABORDAGEM CLÍNICA DO DOENTE COM HIPERTENSÃO PULMONAR

Abílio Reis, Nelson Rocha, Rui Barros, Alfredo Martins, Filomena Oliveira, António Nunes Diogo, António Marinho da Silva, Sílvia Alvares, Teresa Shiang, Graça Castro, Ana Agapito

Tabela XXII – Fármacos disponíveis para o tratamento da HAP na criança

Fármaco	Mecanismo de acção	Dose terapêutica	Efeitos secundários
Nifedipina	Vasodilatador	0.5-3 mg/Kg/dia	Hipotensão, edemas, cefaleias
Amlodipina	Vasodilatador	0.1 mg/Kg/dia	Hipotensão, edemas, cefaleias
NO inalado	Vasodilatador	Efeito dose-dependente (10-80 ppm)	Metahemoglobinemia
Sildenafil	Inibidor da PDE5 Vasodilatador	0.5-2 mg/Kg/dose tid ou qid	Cefaleias, obstrução nasal, rubor
Bosentan	ARE Vasodilatador	2-4 mg/Kg/dose bid	Anemia, hepatite
Iloprost inalado	Vasodilatador análogo da prostaciclina	2.5-5 mcg x 6-9/dia	Tosse, cefaleias, rubor, hipotensão, hemoptises
Iloprost ev	Vasodilatador análogo da prostaciclina	2 – 8 mcg/Kg/dia	cefaleias, rubor, hipotensão

Table XXII – Drugs available for treating PAH in children

Drug	Mechanism of action	Treatment dose	Side effects
Nifedipine	Vasodilator	0.5-3 mg/kg/day	Hypotension, oedema, headaches
Amlodipine	Vasodilator	0.1 mg/kg/day	Hypotension, oedema, headaches
Inhaled NO	Vasodilator	Dose-dependent effect (10-80 ppm)	Methemoglobinaemia
Sildenafil	PDE-5 inhibitor Vasodilator	0.5-2 mg/kg/dose tid or qid	Headaches, nasal obstruction, flushing
Bosentan	ERB Vasodilator	2-4 mg/kg/dose bid	Anaemia, hepatitis
Inhaled iloprost	Prostacyclin analogue vasodilator	2.5-5 mcg X 6-9/day	Cough, headaches, flushing, hypotension, haemoptysis
iv iloprost	Prostacyclin analogue vasodilator	2-8 mcg/kg/day	Headaches, flushing, hypotension

va, a frequência cardíaca, o padrão e frequência respiratória, a perfusão periférica, a presença e gravidade de hepatomegalia, podem ser úteis para o estadiamento dos doentes⁸¹.

O TSMM e os parâmetros derivados da hemodinâmica invasiva podem ser pouca ajuda, por dificuldades técnicas associadas à sua realização. Por outro lado, a escassez de estudos de longo prazo em crianças, versando a sobrevivência, a qualidade de vida segundo padrões adaptados às diferentes idades, ou a classe funcional, obrigam a uma individualização

prost is just now being used in adults and adolescents.

Follow-up visits

Depending on the clinical situation, children and adolescents should be seen every 3-6 months, with no rigid imposition of dates so leisure and school activities are not impinged upon. Clinical observation includes evaluating functional classification, signs of hyperviscosity, episodes of

terapêutica no que respeita à sua sequência, duração e combinação no tempo, das diversas drogas disponíveis actualmente. As dificuldades práticas encontradas no tratamento da criança, nomeadamente a idade, nível de compreensão, tamanho e em alguns casos a presença de outras anomalias influenciam a estratégia terapêutica. Na Tabela XXII estão referidas as principais drogas disponíveis no nosso país e as doses recomendadas.

Nos respondedores, o tratamento básico assenta nos ACC – nifedipina, amlodipina, diltiazem – nas doses máximas toleradas. Uma resposta favorável é esperada em cerca de 40% destas crianças, contra menos de 10% para os adultos^{78,79}.

A única droga testada contra placebo em crianças com HP, o epoprostenol⁸², não está disponível em Portugal pelo que somente os outros análogos da prostaciclina, iloprost e treprostínil, poderão ser usados. O aparecimento de drogas vasodilatadoras pulmonares, actuando por via oral, foi crucial na abordagem desta doença em crianças. A grande maioria das crianças com HP vai, seguramente, precisar de terapia vasodilatadora de outro tipo, quase sempre o bosentan ou o sildenafil. O iloprost inalado cada 3-4 horas, é impraticável em lactentes ou crianças pequenas e nada fácil de implementar em crianças mais velhas. Do mesmo modo o treprostínil sub-cutâneo é mal tolerado e o iloprost intravenoso dá os primeiros passos em adultos e adolescentes.

Visitas de seguimento

Dependendo da situação clínica, as crianças e os adolescentes deverão ser observados cada 3 a 6 meses, sem imposição rígida de datas, de modo a respeitar as actividades de recreio e escolares. A observação clínica con-

haemorrhage or thrombosis, syncope or near syncope and infections. The physical exam should include nutritional evaluation, signs of cyanosis, cardiac failure and vital signs. Transcutaneous oxygen saturation should be measured after 1 minute's rest. The 6MWT should be performed from time to time. In infants and small children in whom the 6MWT is not viable, laboratory evaluation should be favoured, including measuring BNP / proBNP NT, uricaemia and troponin I. In these Doppler ultrasound echocardiography is very important and should be more widely used than it is in adults. Serial measurement of cardiac output and mean pulmonary artery pressure, vena-cava collapse index and right atrial area, for example, can provide information which compensates the lack of Swan-Ganz catheterization. The impact of the disease on patients' social and school life should be annually evaluated in the same way as inquiries into quality of life⁸³⁻⁸⁶. Table XXIII shows some laboratory parameters of survival in children with PH.

Table XXIII – Indicators of severity / decreased survival

6MWT < 380 mts
Drop > 10% in SatO ₂ during exercise
Hypotension with exercise
BNP > 180
Increased troponin
Pericardial effusion
TEI index of increased RV (> 0.8)

templa a avaliação da classe funcional, sinais de hiperviscosidade, episódios hemorrágicos ou trombóticos, de síncope ou pré-síncope e infecções. O exame físico deve incluir a avaliação nutricional, a presença de cianose, sinais de insuficiência cardíaca e os sinais vitais. A saturação transcutânea de oxigénio deve ser medida após 1 minuto de repouso. O TSMM deve ser feito periodicamente. Nos lactentes e crianças pequenas em que aquele teste é inviável, deve-se privilegiar a avaliação laboratorial, incluindo doseamentos do BNP / NT pró BNP, uricemia e troponina I. Nestes, assume grande relevância a ecocardiografia-Doppler que deverá ser mais alargada que no adulto: uma estimativa seriada do débito cardíaco e da pressão média da artéria pulmonar, do índice de colapso veno-caval e da área auricular direita por exemplo, podem fornecer informação que compensará a ausência do cateterismo direito que, ao contrário do adulto, deverá ser mais espaçado no tempo. O impacto da doença na vida social e escolar deverá ser avaliado anualmente do mesmo modo que os inquéritos sobre qualidade de vida^{83,84,85,86}. Na Tabela XXIII apontam-se alguns parâmetros laboratoriais de sobrevida em crianças com HP.

Tabela XIII – Indicadores de gravidade/sobrevida diminuída

TSMM < 380 mts
Queda > 10% na SatO ₂ durante o exercício
Hipotensão com o exercício
BNP > 180
Troponina aumentada
Derrame pericárdico
Índice de TEI do VD aumentado (>0,8)

Bibliografia/Bibliography

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, *et al.* Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-349.
2. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, *et al.* Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;106:319-324.
3. Peacock AJ, Murphy NE, McMurray, *et al.* An epidemiological study of pulmonary hypertension in Scotland. *Eur Respir J* 2007; 30:104-109
4. Naeije R, Huez S. Right ventricular function in pulmonary hypertension: physiological concepts. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:406-412
5. Galie N, Torbicki A, Barst R. 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. *Eur Heart J* 2004; 25:2243-2278.
6. McLaughlin V, Presberg K, Doyle R, *et al.* Prognosis of Pulmonary Hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126:78-92.
7. Simonneau G, *et al.* Second World Symposium on Pulmonary Hypertension, Evian, France 1998.
8. Simonneau G, Galie N, Rubin L, *et al.* Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):5S-12S.
9. Fourth World Symposium on Pulmonary Hypertension, Dana Point, California, USA.
10. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352:719-725.
11. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, *et al.* Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107:216-223.
12. Bossone E, Paciocco G, Iassuri D, *et al.* The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2002; 121(2):513-518
13. Rios JC, Massumi RA, Breesmen WT, Sarin RK. Auscultatory features of acute tricuspid regurgitation. *Am J Cardiol* 1969; 23(1):4-11.
14. Lupi E, Dumont C, Tejada VM, *et al.* A radiologic index of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 1975; 68(1):28-31.
15. Mereles D, Grunig E. A stepwise and practical approach to optimizing echocardiography in pulmonary hypertension. *Adv Pulm Hypert*; 2007:30-33.
16. McGoon M, Gutterman D, Steen V, *et al.* Screening, early detection and diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004; 126:14S-34S.
17. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; 70(4):657-662.
18. Oudiz RJ, Langleben D. Cardiac catheterization in PAH: an Updated guide for proper use. *Advances in Pulmonary Hypertension Autumn* 2005; 4:15-25.
19. Hoepfer M, Lee SH, Voswinckel R, *et al.* Complications of RHC procedures in patients with PH in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2546-2552.
20. Stolz D, Rasch H, LinKa A, *et al.* A randomized, controlled trial of Bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008 Sep;32:619-628.
21. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, *et al.* Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-2264
22. Perrot M, Fadel E, McRae K, *et al.* Evaluation of persistent pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *CHEST* 2007; 132:780-785
23. Humbert M, Groote P, Gressin V, Sibilja J, *et al.* Incidence of PAH related to systemic sclerosis: a 3-year nationwide longitudinal study. E-communication, ERS Annual Congress, Berlin 4-8 October 2008.
24. Rich S, Kieras K, Groves B, *et al.* Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:1307-1311.
25. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, *et al.* Prevalence of HIV-related hypertension in the current antiretroviral era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:108-113.
26. Krowka MJ, Plevac DJ, Findlay JY, *et al.* Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6:443-450
27. Simon J, Gibbs R, *et al.* Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax* 2008; 63(Suppl II):ii1-ii41.

28. Rich S. Executive summary from the world symposium on primary pulmonary hypertension. 1998. <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.htm>.
29. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:780-788
30. ATS Statement: Guidelines for Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care* 2002; 166:11-17.
31. Enright P, Sherril D. Reference Equations for Six-Minute Walk in Healthy Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ;158:1384-1387.
32. Sitbon O, Humbert M, Loos V, et al. Who benefits from long-term calcium channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 167:
33. Sato Y, Miyamoto T, Taniguichi R, et al. Current understanding of biochemical markers in heart failure. *Med Sci Monit* 2006;12(11):RA252-RA264.
34. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102(8):865-870.
35. McLaughlin V, McGoon M. Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2006; 114:1417-1431.
36. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related Pulmonary Arterial Hypertension in the Current Antiretroviral Era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:108-113
37. Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, et al. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J* 2008; 31:759-764.
38. Expert consensus document on management of cardiovascular disease during pregnancy. *Eur Heart J* 2003; 24:761-781.
39. Thorne S, Nelson-Pierce C, MacGregor A, et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2006; 32:75-81.
40. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1884; 70:580-587.
41. Kawut SM, Horn EM, Berakashvili KK, et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2005; 95:199-203.
42. Rich S, Seidnitz M, Dodin E, et al. The short term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114:787-792.
43. Mereles D, Ehiken N, Kreuscher S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114:1482-1489
44. Badesch D, Abman S, Ahearn G, et al. Medical Therapy For Pulmonary Arterial Hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004; 126(suppl):35S-62S.
45. Galiè N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2004; 25:2243-2278
46. Sitbon O, Humbert M, Loos V, et al. Who benefits from long-term calcium channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 167.
47. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111:3105-3111.
48. Mukerjee D, St GD, Coleiro, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. Application of registry approach. *Am Rheum Dis* 2003; 62:1088-1093
49. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein Kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995; 48:890-896.
50. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension. Prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:780-788
51. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106:1477-1482.
52. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. Inhaled Iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347:322-329
53. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998; 80:151-155.
54. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hyperten-

- sion. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:800-804.
55. Barst RJ, Galiè N, Naeije R, *et al.* Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 2006; 28(6):1195-1203.
56. Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M, *et al.* Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium in pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129:1636-1643.
57. Galiè N, Manes A, Banzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004; 61(2):227-237.
58. Segal E, Valette C, Oster L, *et al.* Risk management strategies in the postmarketing period: Safety experience with US and European bosentan surveillance programmes. *Drug safety* 2005; 28(11):971-980.
59. Richard N Channick, Gérald Simonneau, Olivier Sitbon, Ivan M Robbins, Adaani Frost, Victor F Tapsoson, David B Badesch, Sébastien Roux, Maurizio Rainisio, Frédéric Bodin, Lewis J Rubin Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo controlled study. *Lancet* 2001;358:1119-1123.
60. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, *et al.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *NEJM* 2002; 346:896
61. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, *et al.* Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24:353-359.
62. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, *et al.* Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73:372.
63. Sitbon O, Gressin V, Speich R, *et al.* Bosentan for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus-associated Pulmonary Arterial Hypertension. *ARJCCM* 2004; 170:1212-1217
64. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis M, *et al.* Bosentan Therapy in Patients With Eisenmenger Syndrome A Multicenter, Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study; for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. *Circulation* 2006; 114:48-54.
65. Beghetti M, Hoeper M, Kiely D, *et al.* Safety Experience With Bosentan in 146 Children 2–11 Years Old With Pulmonary Arterial Hypertension: Results from the European Post marketing Surveillance Program. *Pediatric Research* 2008; 64(2).
66. Galiè N, Rubin L, Hoeper M, *et al.* Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet* 2008; 371:2093-2100
67. Barst RJ, Langleban D, Frost A, *et al.* Sitaxsentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004; 169.
68. Barst RJ, Langleban D, Badesch D, *et al.* Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension with the Selective Endothelin-A Receptor Antagonist Sitaxsentan. *JACC*; 2006 47(10)
69. Galiè N, Badesch D, Oudiz R, *et al.* Ambrisentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC* 2005; 46(3).
70. Galiè N, Olschewski H, Oudiz R, *et al.* Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) Study 1 and 2. *Circulation* AHA May 2008
71. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, *et al.* Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353(20):2148-2157.
72. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, *et al.* Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for PAH (SERAPH) Study. *AJRCCMF*2005; 171:1292-1297.
73. Hoeper MM, Markevich I, Spiekerkoetter E, *et al.* Goal-oriented treatment and combination therapy for PAH. *Eur Respir J* 2005; 26:858-863.
74. Haworth SG. Pulmonary Hypertension in Children: New insights offer opportunity to reverse the disease process. *Advances in Pulmonary Hypertension* 2003; (2)2.
75. Harrison RE, Berger R, Haworth SG, *et al.* Transforming growth factor-beta receptor mutations and pulmonary arterial hypertension in childhood. *Circulation* 2005; 111:435-441
76. Rashid A. Severe paediatric PH. New management strategies. *Arch Dis Child* 2005; 90:92-98.
77. Konduri G G. New approaches for persistent pulmonary hypertension of newborn. *Clin Perinatol* 2004; 31:591-611.

RECOMENDAÇÕES PARA A ABORDAGEM CLÍNICA DO DOENTE COM HIPERTENSÃO PULMONAR

Abílio Reis, Nelson Rocha, Rui Barros, Alfredo Martins, Filomena Oliveira, António Nunes Diogo, António Marinho da Silva, Sílvia Alvares, Teresa Shiang, Graça Castro, Ana Agapito

78. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; 99:1197-1208.
79. Barst RJ. Pharmacologically induced pulmonary vasodilatation in children and young adults with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1986; 89(4):497.
80. Micheletti A, Hislop AA, Lammers A, *et al.* Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2006; 92:969-972.
81. Ross RD, Bollinger RO, Pinsky WW. Grading the severity of congestive heart failure in infants. *Pediatr Cardiol* 1992; 13:72-75.
82. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, *et al.* Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2007; 93:739-743.
83. Haworth S, Flynn Y, Hislop AA. Survival and quality of life in children with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2006; 92(Suppl II):A14.
84. Manificat S, *et al.* Evaluation of the quality of life of infants and very young children: validation of a questionnaire. Multicenter European Study. *Arch Pediatr* 2007; 7:605-614.
85. Manificat S, *et al.* Evaluation of the quality of life in pediatrics: how to collect the point of view of children. *Arch Pediatr* 1997; 4:1238-1246.
86. Landgraf JM, *et al.* Canadian-French, German and UK versions of the Child Health Questionnaire: methodology and preliminary item scaling results. *Qual Life Res* 1998; 7:433-445.