

Artigo

HIPERTENSÃO PULMONAR: AVANÇOS TERAPÊUTICOS

Gisela Martina Bohns Meyer

Coordenadora do serviço de hipertensão pulmonar e cardiologista-intensivista associada ao grupo de Transplante Pulmonar do Complexo Hospitalar Santa Casa

Beatriz Gehm Moraes

Médica pneumologista do serviço de hipertensão pulmonar do Complexo Hospitalar Santa Casa.

Márcia Puchalski

Médica responsável pela ecocardiografia do serviço de Hipertensão Pulmonar do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre – RS.

José Camargo

Cirurgião Torácico e Coordenador do Programa de Transplante Pulmonar da Santa Casa de Porto Alegre, RS. Professor de Cirurgia Torácica de FFFCMPA, e Diretor de Cirurgia do Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa de Porto Alegre, ACCP.

Endereço para correspondência:

Gisela Meyer – Rua Florêncio Ygartua, 270 cj 909
Ed Park Tower – Moinhos de Vento – CEP: 90430-010
Porto Alegre – RS
e-mail: gimeyer@terra.com.br

Hipertensão pulmonar (HAP) pode se desenvolver como conseqüência de numerosas condições pulmonares, sistêmicas ou cardíacas, ou resultar de doenças afetando primariamente o leito vascular pulmonar. O principal fator causal que leva ao desenvolvimento de HAP é uma elevação na resistência vascular, que é primariamente localizada nas artérias e arteríolas. Essa elevação pode ser anatômica (modificações em componentes celulares da parede do vaso) ou vasoconstritiva. Frequentemente, em especial quando o distúrbio pulmonar é antigo, os dois mecanismos encontram-se envolvidos.

Nos últimos anos, esforços têm sido direcionados no sentido de definir um tratamento efetivo para HAP e significativos progressos têm sido feitos no entendimento de fatores que contribuem para a progressão da doença e na identificação de novas formas de tratamento. A maioria das opções atuais são farmacológicas, exceto, em algumas circunstâncias, quando a terapêutica cirúrgica deve ser considerada.

Desde 1981, o transplante cardio-pulmonar ou pulmonar (simples ou duplo) tem sido reservado a pacientes com hipertensão pulmonar HAP que não responderam à terapia medicamentosa. A cirurgia de escolha ainda permanece controversa.

As opções terapêuticas para tratamento da HAP existentes no momento recaem sobre três grandes grupos: (1) medidas gerais, que incluem oxigenioterapia, tratamento da insuficiência cardíaca direita e uso de anticoagulação ou agentes antiplaquetários; (2) terapia com drogas vasodilatadoras (oral ou endovenosa) e (3) opções cirúrgicas (transplante, atrioseptoplastia e tromboendartectomia) em situações específicas.

No que se refere ao transplante, na última década ocorreram mudanças conceituais em relação ao seu papel e ao momento em que deve ser cogitado, dentro do novo contexto terapêutico da HAP. Essas mudanças decorreram fundamentalmente da introdução de substâncias vasodilatadoras mais potentes e eficazes (bloqueadores de canais de cálcio, óxido nítrico, prostaciclina, inibidores de fosfodiesterase (em estudo) e antagonistas dos receptores de endotelina, Bosentan, e, da demonstração, por meio de recentes estudos, de que a sobrevida dos pacientes tratados com estas drogas se assemelha a dos transplantados nos anos de seguimento. Num

estudo realizado pela Universidade de Maryland, que comparou o tempo de sobrevida e qualidade de vida dos pacientes que foram submetidos a transplante pulmonar ou uso de prostaciclina endovenosa (Flolan) constatou que aqueles que receberam prostaciclina antes da indicação de transplante, tiveram sua sobrevida prorrogada em 94% deles por 17,4 (+/-9) meses (6-33 meses), pela melhora clínica e 93% destes obtiveram melhora funcional (qualidade de vida) segundo os critérios da New York Heart Association (NYHA), havendo uma melhora no débito cardíaco de 55% e diminuição na média da pressão arterial pulmonar em 14,3% e 36% de redução na resistência vascular pulmonar. Registrou-se um índice de sobrevida de um ano para pacientes transplantados, após o uso de prostaciclina, em 88% dos casos(1), como exemplificado na **figura 1**, onde uma paciente de 35 anos encaminhada para transplante pulmonar em nosso serviço em 2001 com pressão sistólica pulmonar de 169 mmHg e clínica de cor pulmonale com diagnóstico de HPP desde 1996 foi excluída de lista de transplante após 6 meses de terapia com vasodilatadores (inalatórios + via oral). Atualmente, a pressão sistólica pulmonar da paciente é de 42 mmHg e ela refere melhora funcional de classe IV para classe I – II segundo critérios definidos pela Organização Mundial da Saúde.

As drogas utilizadas para pacientes com HAP se baseiam no uso isolado ou associado de prostaciclina e seus análogos (de uso endovenoso e inalatório) e de inibidores dos receptores da endotelina e, quando há falha no tratamento, muitos estudos têm sugerido que a associação de inibidores da fosfodiesterase poderiam ser benéficos. A utilização de de óxido nítrico inalatório é recomendada durante o teste de vasorreatividade e no trans-operatório de transplante ou cirurgias em pacientes portadores de HAP e em situações de agravamento da doença que requeira tratamento em unidade de terapia intensiva.

Óxido Nítrico

Substância produzida a partir da L-arginina pela óxido nítrico sintetase, tem atividade idêntica ao fator de relaxamento endotelial. O óxido nítrico exerce seu efeito independentemente da integridade endotelial, por meio de estímulo à produção de AMPc. Devido à sua alta afinidade

pela hemoglobina, é rapidamente metabolizado, produzindo, portanto um efeito vasodilatador na vasculatura pulmonar, sem grandes efeitos sistêmicos, quando administrado por via inalatória. No nosso centro ele é utilizado para teste de reatividade e em situações que requeiram diminuir pressão pulmonar rapidamente, como por exemplo, no transoperatório de transplante pulmonar, quando o utilizamos na tentativa de diminuir pressões pulmonares em pacientes com HAP submetidos a transplante, a fim de evitar uso de circulação extra-corpórea, ou, pelo menos, retardar seu uso, o que diminui muito as complicações no pós operatório, ou, então, em pacientes que necessitam de cuidados intensivos, que não responderam a outras terapias e/ou que aguardam por transplante pulmonar.

Bloqueadores dos canais de cálcio e anticoagulantes

Devido ao seu potente efeito vasodilatador, os bloqueadores de canais de cálcio têm sido usados há vários anos no tratamento da HAP; a resposta benéfica dos bloqueadores dos canais de cálcio tende a ser maior nos pacientes que apresentam boa resposta à aplicação de óxido nítrico pela via pulmonar (testado em laboratório durante teste de vasoreatividade pulmonar), cujo resultados positivo é pequeno, sendo, portanto, poucos pacientes beneficiados com tal terapia (figura 2) (2). Os anticoagulantes têm papel importante na terapia da HAP tendo em vista a diminuição do tromboembolismo decorrente das pressões aumentadas e das modificações no endotélio vascular. O real benefício do uso de antiplaquetários ainda está por ser definido e estudos neste sentido já foram iniciados.

Prostaciclina

Prostaciclina é uma substância produzida pelas células endoteliais que induz à vasodilatação arterial e inibe a agregação plaquetária. O uso clínico das prostaciclina tem sido possível pela síntese de análogos estáveis que possuem diferentes propriedades, porém efeito farmacodinâmico semelhante. A mais estudada e até o momento aprovada para uso é o epoprostenol endovenoso enquanto as demais ainda carecem de estudos clínicos para aprovação definitiva, atualmente, os análogos da prostaciclina como beraprost e iloprost têm demonstrado efeitos benéficos e houve recomendação de uso de prostaciclina inalatória (Iloprost) para pacientes classe III. A maior dificuldade para o uso da forma endovenosa é o alto custo e a necessidade de infusão contínua sendo que a longo prazo ele se acompanha de diversas complicações, entre elas, manutenção contínua de cateter para infusão, infecção e ou trombose relacionadas ao cateter, síncope, falha na bateria do sistema de infusão contínua (daí a necessidade de mais de uma bomba de infusão por paciente), entre outros. Alguns centros têm utilizado com sucesso a prostaciclina de forma inalatória como alternativa ao alto custo e risco da endovenosa. (3,4).

Bloqueadores dos receptores da endotelina

No que se refere aos inibidores de endotelina, baseando-se no conhecimento de que a endotelina -1 é um potente vasoconstritor e mitógeno para musculatura lisa e nas evidências de que ela atua de forma expressiva na patogenia da hipertensão pulmonar mediante estudos em animais e, posteriormente, em pacientes com HAP, que verificaram que os níveis plasmáticos de Endotelina-1 (ET-1) estão aumentados nestes (figura 3), e que se correlacionam com gravidade da doença e com uma imuno-reatividade aumentada da ET-1 na vasculatura pulmonar (lesões plexiformes) desenvolveu-se o bosentan, um antagonista dos receptores de endotelina, que, em estudo publicado recentemente (BREATHE-1) (5), mostrou ser capaz de aumentar a capacidade ao exercício e hemodinâmica cardiopulmonar e foi bem tolerada em doses de 125 mg em duas doses diárias nos portadores de HAP idiopática ou secundária à esclerodermia.

O estudo duplo cego randomizou 213 pacientes, que receberam placebo ou 62,5 mg de bosentan duas vezes ao dia, por 4 semanas, seguidas de 125 mg ou 250 mg de bosentan duas vezes ao dia, num período de 12 semanas, demonstrando que pacientes tratados com Bosentan num período de dezesseis semanas, aumentaram o teste de caminhada de 6 minutos em 36 metros contra uma deterioração de 8 metros no grupo placebo (figura 4). As alterações no índice de

dispnéia de Borg, na semana 16, foram paralelas às melhoras observadas no teste de caminhada. Além disso, houve melhora significativamente da classe funcional (OMS) dos pacientes, bem como na sobrevida (figura 5).

Podemos definir o papel dos antagonistas dos receptores de endotelina no tratamento da HAP como de escolha em pacientes que se encontram em classe funcional III –IV e conforme figura 6 (indicação la – classificação A).

Inibidores da fosfodiesterase

Dados experimentais mostram um aumento da excreção de GMPcíclico em pacientes com HAP sugerindo que haveria uma resposta compensatória protetora à HAP (Bogdan et al., 1998). As fosfodiesterases 5 e 6 são as principais responsáveis pela hidrólise do GMPc, ao passo que as 3 e 4 hidrolisam o AMPc. Como nos vasos pulmonares a enzima que metaboliza o GMPc é a fosfodiesterase 5 é de se esperar que a inibição desta enzima possa trazer efeitos benéficos nos pacientes com HAP, não só por aumentar a disponibilidade de GMPc como a de AMPc. Assim, dados experimentais mostram que a inibição da fosfodiesterase 5 e 6 com sildenafil pode produzir uma redução significativa da hipertensão pulmonar induzida pela hipóxia. Um estudo randomizado, controlado e duplo-cego o qual comparou a eficácia do sildenafil com placebo em pacientes com hipertensão arterial pulmonar primária (HPP), demonstrou que o tempo de exercício foi aumentado em 44% no grupo que utilizou sildenafil, em relação ao placebo, em seis semanas ($p < 0,0001$), enquanto a queda na pressão sistólica da artéria pulmonar foi insignificante. Houve significativa melhora no grau de dispnéia e cansaço nos resultados do teste de qualidade de vida aplicado (6,7). Estudos a longo prazo sobre efeito desta medicação e do seu papel no tratamento da HAP sob forma isolada, ou em associação, ainda não necessários, porém há recomendação de uso de inibidores da fosfodiesterase em pacientes classe III ou IV quando há falha terapêutica ou resposta inadequada (classificação C).

Transplante pulmonar

No US Scientific registry do ano de 1999, os índices de sobrevida foram de 65% em um ano, 55% em 3 anos e 44% em 5 anos, pós transplante (8).

Com essas observações, o transplante pulmonar deixou de ser a indicação primária na maioria dos casos, restringindo-se, desta maneira, àqueles pacientes que falharem na resposta à medicação ou que apresentarem alguma complicação (9,10,11,12). Os critérios para seleção dos candidatos ao transplante assemelham-se aos dos demais pacientes com outras patologias, porém, nos casos de HPP, a tentativa prévia de uso de terapia medicamentosa deve preceder a indicação de transplante.

Ainda em diversos centros de estudo, inclusive no Pavilhão Pereira Filho, o uso de novas drogas no tratamento de HPP, tais como sildenafil (Viagra®) e prostaciclina (Iloprost) têm sido realizados, baseados em estudos previamente desenvolvidos em animais (13) e/ou publicações de série de casos com bons resultados, na tentativa de estabelecer a melhor resposta medicamentosa testando-se o uso isolado ou combinado das drogas na tentativa de evitar a realização do transplante e também aumentar a sobrevida destes pacientes com pouca expectativa de vida.

Em face desses elementos a posição atual em relação ao transplante de pulmão em hipertensão pulmonar pode ser sintetizado assim:

- Indicação primária :
- Pacientes com hipertensão severa que não apresentaram resposta satisfatória ao uso de vasodilatadores.
- Pacientes portadores de hipertensão pulmonar associada a um defeito cardíaco corrigível cirurgicamente (correção do defeito + transplante uni ou bilateral de pulmão)
- Candidatos ao uso de vasodilatadores, mas que, por razões não médicas não têm a droga disponível.

- Indicação secundária:
- Pacientes que apresentam intolerância ao uso de vasodilatadores.
- Respondedores ab initio que deixaram de responder depois de algum tempo.

QUANDO COLOCAR UM PACIENTE COM HPP EM LISTA DE ESPERA PARA TRANSPLANTE PULMONAR ?

Esta é uma das questões mais difíceis, por se tratar de uma enfermidade imprevisível do ponto de vista de sobrevivência, especialmente porque muitos desses pacientes morrem subitamente, muitas vezes em consequência de arritmias ou de tromboembolismo pulmonar. De qualquer modo, alguns parâmetros objetivos têm sido sugeridos a fim de orientar o melhor momento para incluir o paciente em lista de espera:

- NIHA III e IV
- Cor pulmonale refratário
- PAP > 80 mmHg
- Sat Hb venosa < 63%
- Arritmias freqüentes.
- História de síncope.

A EVOLUÇÃO DOS CONCEITOS SOBRE TRANSPLANTES EM HP

No início da década de 80, com a euforia do surgimento da ciclosporina e a conseqüente retomada dos transplantes, a idéia vigente era de que a maioria dos problemas pulmonares terminais deveriam ser resolvidos com o transplante cardiopulmonar, baseada, esta proposta, em dois conceitos que o tempo se encarregou de derrubar:

1. O transplante do bloco todo substituiria também o coração de alguma maneira afetado pela hipertensão pulmonar, inevitável nas pneumopatias severas.
2. A biópsia cardíaca, cuja técnica, recém descrita, seduzia pela simplicidade, haveria de significar a melhor maneira de monitorizar os eventuais episódios de rejeição.

A primeira grande série descrita por Burke (1986) (14) revelou elevada morbimortalidade e um alto índice de bronquiolite obliterante tardia (50%) que, posteriormente, compreendemos ser uma manifestação de rejeição crônica.

A experiência demonstrou que as biópsias cardíacas seriadas eram de escassa utilidade, pois as rejeições pulmonares e cardíacas eram, em geral, dissociadas e ocorriam com maior freqüência nos pulmões.

A seguir, contemporaneamente à popularização do transplante isolado de pulmão, realizado com sucesso em outras patologias, surgiu um trabalho experimental, (Hsieh, 1992) (15), demonstrando que as alterações cardíacas, decorrentes da hipertensão pulmonar severa e prolongada, classicamente consideradas como irreversíveis, revertiam completamente depois de poucas semanas de pressão pulmonar normalizada. Nesse trabalho, realizado em cães, a colocação de um manguito envolvendo o tronco da artéria pulmonar, e inflável a partir de um pequeno balonete subcutâneo, permitia que o fluxo na artéria pulmonar fosse progressivamente restringido, determinando um cor pulmonale severo. Quando o coração estava enormemente dilatado, e pretensamente irrecuperável, a desinsuflação do tal manguito, normalizando a pressão da artéria pulmonar, determinava o retorno progressivo do coração à função e configuração normais, o que alcançava ao fim de duas a três semanas. Derrubado o mito da irreversibilidade do coração dilatado, se partiu para o transplante unilateral de pulmão, uma técnica já dominada com segurança e que se revelou capaz de restabelecer os níveis pressóricos normais na artéria pulmonar e garantir um desempenho funcional satisfatório.

Do ponto de vista técnico, o transplante unilateral em hipertensão pulmonar deve ser realizado preferentemente à direita (16), e por duas razões principais:

- o pulmão direito, por ser o maior dos pulmões, determina uma oferta funcional maior.

- A toracotomia direita oferece excelente via de acesso para a instalação concomitante da circulação extracorpórea, indispensável nesses casos. Figura 7.

Sempre usando outras enfermidades como referencial, o transplante unilateral em hipertensão pulmonar revelou algumas peculiaridades desfavoráveis (17,18):

- é o transplante que exige o melhor doador quanto à condição prévia do órgão, qualidade da preservação, tempo curto de isquemia etc. porque, imediatamente depois do transplante quase toda a volemia é transferida ao órgão transplantado, devido à grande resistência ao fluxo sanguíneo no pulmão nativo;

- se ocorrer alguma disfunção precoce no órgão transplantado (injúria de reperfusão, edema, rejeição aguda), isso implicará em grande dessaturação, porque por mais que esses problemas acarretem dificuldades de perfusão do órgão transplantado, ele continuará recebendo a maioria do débito cardíaco, também devido à enorme resistência ao fluxo no pulmão nativo;

- o morbimortalidade operatória é maior no grupo de transplantados por hipertensão pulmonar, e isso se deve em grande parte às dificuldades do controle do sangramento, especialmente a partir de circulação brônquica exuberante e de aderências pleurais hipervascularizadas, o que ainda é agravado pela necessidade irremovível do emprego de circulação extracorpórea durante boa parte do procedimento;

- o pós-operatório é freqüentemente complicado por crises de hipertensão pulmonar decorrentes muitas vezes de estímulos banais, como por exemplo a simples aspiração do tubo traqueal. Na prevenção dessas dificuldades, medidas como curarização do paciente por 48 horas, decúbito elevado com o lado transplantado para cima, e disponibilidade de vasodilatadores, como prostaciclina e óxido nítrico, são consideradas muito importantes;

- e, finalmente, por razões desconhecidas, a incidência de bronquiolite obliterante tardia é, comparativamente, mais freqüente neste grupo, que tem uma expectativa de vida, em 5 anos, inferior a 50%.

Com essas observações, há uma tendência crescente de recomendar o transplante duplo em hipertensão pulmonar, com isso pretendendo-se reduzir os riscos de crises de hipertensão pulmonar a partir do pulmão nativo no pós-operatório precoce e aumentar a tolerância a perdas funcionais tardias decorrentes de eventual bronquiolite obliterante (19,20).

Nos pacientes portadores de hipertensão pulmonar secundária a um defeito cardíaco (Eisenmengers), a recomendação também é de transplante duplo, com correção da anomalia cardíaca (em geral CIA ou CIV), sob circulação extracorpórea, na seqüência da qual os pulmões são transplantados (14,21,22).

O FUTURO DO TRANSPLANTE PULMONAR

O transplante de pulmão ainda enfrenta dificuldades decorrentes de rejeições comparativamente mais freqüentes do que em outros órgãos, o que tem sido atribuído ao fato de que o pulmão funciona como uma espécie de sentinela imunológico. Estes episódios de rejeições, muitas vezes insidiosos e sub-clínicos, têm sido utilizados para explicar o surgimento de bronquiolite obliterante tardia, decorrente de rejeição crônica, e a grande limitante à maior durabilidade do enxerto, e certamente a responsável por uma expectativa de vida que, em cinco anos, não ultrapassa aos 50%.

Por outro lado, o pulmão é o único órgão que, transplantado, continua em contato com o meio ambiente, o que o torna muito mais vulnerável às infecções oportunistas.

Além disso, os reconhecidos pára-efeitos da drogas imunossupressoras comprometem a qualidade de vida dos transplantados em geral, e há grande expectativa pelo surgimento de drogas mais efetivas e mais inócuas.

E, finalmente, o grave problema da escassez de doadores, o que compromete os programas de transplantes em geral e os de transplante pulmonar em particular, visto que o pulmão é, reconhecidamente, o primeiro órgão a perder a condição de ser aproveitado, provindo de doadores muitas vezes atendidos em unidades de terapia intensiva desprovidas de melhor qualificação técnica.

Aguarda-se para a próxima década que a perspectiva, inicialmente considerada quimérica, da utilização de órgãos de animais manipulados geneticamente, se torne finalmente realidade.

Com o aumento da expectativa de vida da população e o crescimento continuado das doenças degenerativas, se antecipa um crescimento vertiginoso das indicações de transplante pulmonar nas próximas décadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1 - Conte, J.V.: The influence of continuous intravenous therapy for primary pulmonary hypertension on the timing and outcome of transplantation. J Heart Lung Transplant, 1998, 17 (7): 679-85.

2 - Rich, S, Kaufman, E, Levy, PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992; 327:76.

3 - Wilkens, H. MD, Guth, Angelika, MD et el, Effect of Inhaled Iloprost Plus Oral Sildenafil in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. Circulation.2001;104:1218-1222).

4 - De Wet CJ, Affleck DG, et.el.. Inhaled prostacyclin is safe, effective, and affordable in patients with pulmonary hypertension, right heart disfunction, and refractory hypoxemia after cardiothoracic surgery. J. Thorac Cardiovasc Surg. 2004 Apr; 127(4):1058-67.

5 - -Rubin, L. J, Badesch, D.B., Barst, R. J. et al. : Bosentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl Med, vol 346:896-903 (march 21, 2002).

6 - Sastry BK, Narasimhan C., et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. Am Coll Cardiol. 2004 Apr 7; 43(7): 1149-53.

7 - Mikhail GW, Prasad SK, et.al. Clinical and Haemodynamic effects of sildenafil in pulmonary hypertension: acute and midterm effects. Eur Heart J. 2004 Mar; 25(5):431-6.

8 - Trulock, EP. Lung Transplamtation for Primary Pulmonary Hypertension- Clinics in Chest Medicine, 2001, 22(3).

9 - Barst, R.J.: Recent Advances in the treatment of pediatric pulmonary artery hypertension. Ped Clin of North America, 1999; 46: 331-45

10 - Rich S. Medical treatment of Primary Pulmonary hypertension: A Bridge to Transplantation? Am J Cardiol, 1995; 75: 63 A -66A.

11 - Palevsky, H.I., Therapeutic options for severe pulmonary hypertension. Clinics in chest Medicine, 1997; 18: 595-609.

12 - Barst, RJ, Rubin, LJ, Long, WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1996; 334:296.

13 - Weimann, J, Ulrich, R., Hromi, J. et al: Sildenafil is a Pulmonary vasodilator im Awake Lambs with Acute Pulmonary Hypertension. Anesthesiology 2000; 92(6).

14 - Burke, CM, Theodore, J., Baldwin JC, Tazelaar, HD, et al: Twenty-

eight cases of human heart-lung transplantation. Lancet, 1986, 1(8480):517.

15 - Hsieh CM; Mishkel GJ; Cardoso PF; Rakowski H; Dunn SC; Butany J; Weisel RD; Patterson GA; Cooper JD: Production and reversibility of right ventricular hypertrophy and right heart failure in dogs. Ann Thorac Surg – 1992, 54 : 104-10

16 - Pasque, M.K., Trulock E., Cooper J., Triantafillou A, Rosenbloom M., Sundaresan S., Cox J., Patterson A. Single lung transplantation for pulmonary hypertension. Single instituon experience in 34 patients. Circulation, 1995, 92(8): 2252-8.

17 - Nootens, M, Freels, S, Kaufman, E, et al. Timing of single lung transplantation for primary pulmonary hypertension. J Heart Lung Transplant 1994; 13:276.

18 - Levine, SM, Gibbons, WJ, Bryan, CL, et al. Single lung transplantation for primary pulmonary hypertension. Chest 1990; 98:1107.

19 - Palevsky, H.I., Therapeutic options for severe pulmonary hypertension. Clinics in chest Medicine, 1997; 18: 595-609.

20 - Gammie, JS, Keenan, RJ, Pham, SM, et al. Single- versus double-lung transplantation for pulmonary hypertension. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 115:397.

21 - Chapelier A. Comparative outcome of heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. J Thorac Cardiovasc Surg, 1993 106(2): 299-307.

22 - [Text partially obscured]



Figura1: Paciente R.O., fem, br, 35 a – diagnóstico de HPP desde 1996

Raio de tórax pré terapia vasodilatadora

Figura 2 - Algoritmo de tratamento para HAP

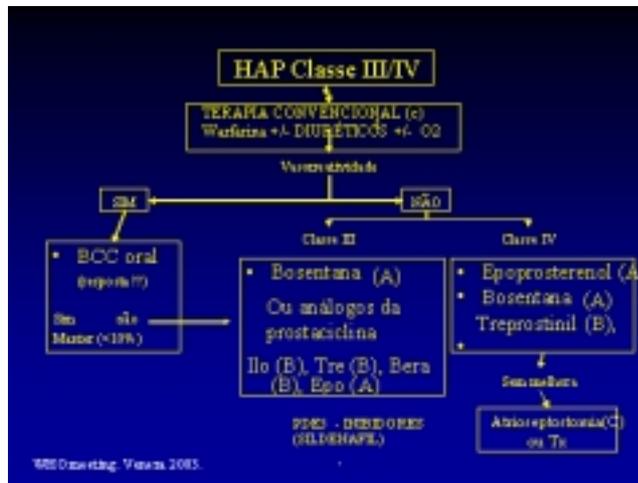


Figura 3 - níveis plasmáticos de endotelina

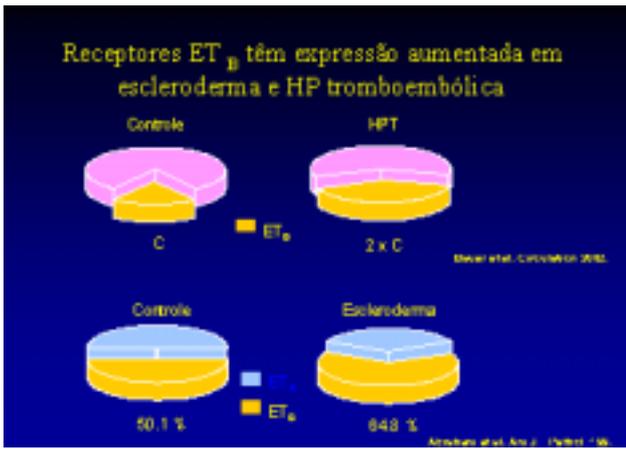
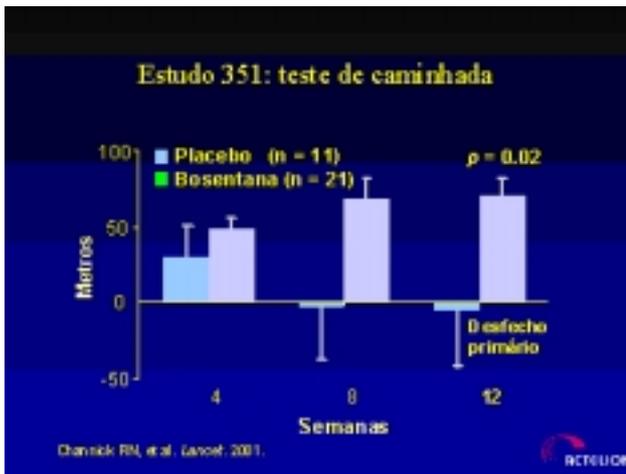


Figura 4 E 5 - diferença das distâncias percorridas antes do tratamento e na 16ª semana de tratamento (média ± p=0,0002) e melhora na qualidade de vida, conforme OMS



BREATHE -1: Resultado: Melhora na mudança de classe funcional (OMS) em relação ao estado inicial na 16ª semana

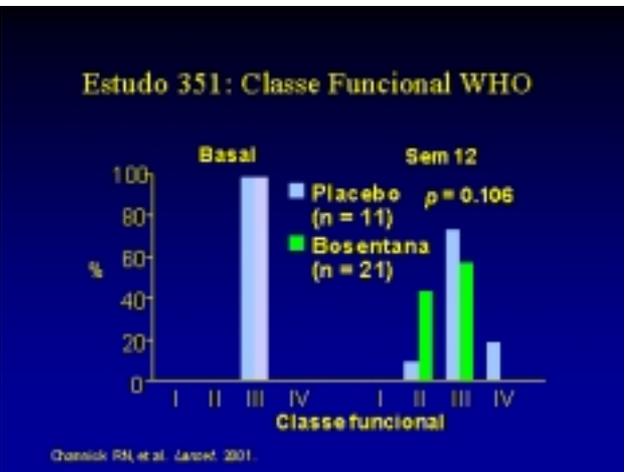


Figura 6 – índice de sobrevida em pacientes tratados com bosentan

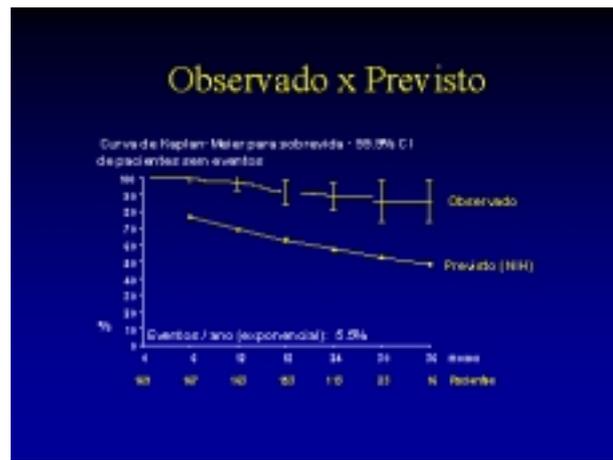


Figura 7 (A,B e C) – paciente com HPP submetido a transplante pulmonar



Figura 7: A-Paciente masculino, 32 anos, portador de HPP severa (PSAP= 110 mmHg). Sinais de aumento de cavidades D.

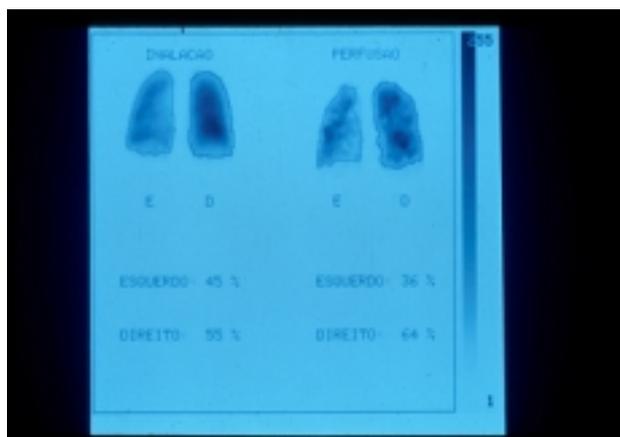


Figura 7 - C: Cintilografia pulmonar pré-operatória
D: Pós-operatório com importante desvio da perfusão para o pulmão D, transplantado.