

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

**HIPERTENSÃO PULMONAR IRREVERSÍVEL SECUNDÁRIA À
CARDIOPATIA CONGÊNITA DE HIPERFLUXO PULMONAR EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

Gabriele Queiroz Monteiro de Rezende

Belo Horizonte
2014

Gabriele Queiroz Monteiro de Rezende

**HIPERTENSÃO PULMONAR IRREVERSÍVEL
SECUNDÁRIA A CARDIOPATIA CONGÊNITA DE
HIPERFLUXO PULMONAR EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES**

Monografia apresentada ao Centro de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do certificado de conclusão do Curso de Especialização em Cardiologia Pediátrica.

Área de concentração: Cardiologia Pediátrica

Orientadora: Dra. Zilda Maria Alves Meira

Co-orientadora: Margarida Maria da C. Smith Maia

Belo Horizonte

**Faculdade de Medicina – UFMG
2014**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CURSO DE CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA

UFMG

ATA DA DEFESA DA MONOGRAFIA DA ALUNA GABRIELE QUEIROZ MONTEIRO DE REZENDE

Realizou-se, no dia 12 de dezembro de 2014, às 14:00 horas, Auditório 022, Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de monografia, intitulada *Hipertensão pulmonar irreversível secundária a cardiopatias congênitas de hiperfluxo pulmonar em crianças e adolescentes*, apresentada por GABRIELE QUEIROZ MONTEIRO DE REZENDE, número de registro 2013656160, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do certificado de Especialista em CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Zilda Maria Alves Meira - Orientador (UFMG), Prof(a). Sandra Regina Tolentino Castilho (UFMG), Prof(a). Fátima Derlene da Rocha Araújo (UFMG).

A Comissão considerou a monografia:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 12 de dezembro de 2014.

Prof(a). Zilda Maria Alves Meira (Doutora)

Prof(a). Sandra Regina Tolentino Castilho (Mestre)

Prof(a). Fátima Derlene da Rocha Araújo (Mestre)

CONFERE COM SUCESSO
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG

Curso de Especialização em Cardiologia Pediátrica
Centro de Pós-Graduação Faculdade de Medicina
Universidade Federal de Minas Gerais

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: **Prof. Jaime Arturo Ramírez**

Vice- Reitora: **Prof.^a Sandra Regina Goulart Almeida**

Pró- Reitor de Pós- Graduação: **Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte**

Pró- Reitor de Pesquisa: **Prof.^a Adelina Martha dos Reis**

Diretor da Faculdade de Medicina: **Prof. Tarcizo Afonso Nunes**

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: **Prof. Humberto José Alves**

Coordenadora do Centro de Pós- Graduação: **Prof.^a Sandhi Maria Barreto**

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: **Prof.^a Ana Cristina Côrtes Gama**

Chefe do Departamento de Pediatria: **Prof.^a Cláudia Regina Lindgren**

Coordenador do Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente: **Prof.^a Ana Cristina Simões e Silva**

Subcoordenador do Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente: **Prof. Eduardo Araújo Oliveira**

PROGRAMA DE PÓS- GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
- SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE-

Colegiado do Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente

Alexandre Rodrigues Ferreira – Titular

Débora Márques de Miranda – Suplente

Ana Cristina Simões e Silva- Titular

Benigna Maria de Oliveira- Suplente

Eduardo Araújo de Oliveira- Titular

Sérgio Veloso Brant Pinheiro- Suplente

Ivani Novato Silva- Titular

Juliana Gurgel- Suplente

Jorge Andrade Pinto- Titular

Helena Maria Gonçalves Becker – Suplente

Marcos José Burle de Aguiar- Titular

Roberta Maia de Castro Romanelli- Suplente

Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana – Titular

Cláudia Regina Lindgren- Suplente

Suelen Rosa de Oliveira – Discente Titular

Izabel Vasconcelos Barros Poggiali- Discente Suplente

Coordenadora do Curso de Especialização em Cardiologia Pediátrica
Prof.^a Cleonice de Carvalho Coelho Mota

Colegiado do Curso de Especialização em Cardiologia Pediátrica

Prof.^a Cleonice de Carvalho Coelho Mota

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira

Prof.^a Rose Mary Ferreira Lisboa Silva

AGRADECIMENTOS

Nesses anos de cardiologia pediátrica, de muito estudo, esforço e empenho gostaria de agradecer a todos que me acompanharam nesta trajetória. Dessa forma, agradeço:

Primeiramente à Deus pela vida.

Aos meus pais pelo eterno estímulo, amor incondicional e presença diária em minha vida, mesmo diante da grande distância que nos separa. Vocês são o meu alicerce!

Ao meu esposo, Guilherme, pelo carinho, companheirismo, compreensão nos momentos em que não pude estar presente ou dar atenção e por ser um grande incentivador e exemplo de profissional. Amo você.

Aos meus irmãos, colegas de profissão e eternos amigos. Sem vocês a vida seria mais difícil.

À minha orientadora, Prof.^a Zilda Maria Alves Meira, pela disponibilidade, conhecimento e pela doçura com a qual ensina. Você tornou o meu trabalho muito mais leve e prazeroso.

À minha co-orientadora, Prof.^a Margarida Maia, pelos ensinamentos.

À Prof.^a Cleonice de Carvalho Coelho Mota, pela oportunidade, experiência e confiança.

Aos meus colegas de residência por tornar a jornada mais alegre. Obrigada Heloísa pela disponibilidade em ajudar! Obrigada querida amiga Natália pelo companheirismo, pelo riso e pelo choro. Valeu a pena...

Aos meus queridos chefes do Curso de Ecocardiografia Pediátrica, o meu muito obrigada. Dr. Henrique Tonelli, pelo exemplo de médico e de caráter. Dra. Sandra Castilho, pelo carinho, disponibilidade, competência e carisma que lhe é peculiar. Dra. Adriana Furletti, pelos ensinamentos, capacidade de saber criticar e elogiar, cobrar e estimular. Por ser sincera, amável e sempre me ajudar despropositadamente. Adoro cada um de vocês!

NOTA EXPLICATIVA

FACULDADE DE MEDICINA CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190/ sala 533
Belo Horizonte- MG – CEP 30.130-100
Fone: (031)3409.9641 FAX: (31)34099640
E-MAIL:cpg@medicina.ufmg.br

A presente dissertação será apresentada sob a forma de um artigo original e uma parte de revisão bibliográfica.

Assim, a apresentação desta dissertação seguirá o seguinte esquema:

- 1. Introdução**
- 2. Revisão Bibliográfica**
- 3. Resultados e Discussão - Artigo Original**
- 4. Considerações finais**
- 5. Anexos/ Apêndices**

Introdução: A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma doença vascular pulmonar progressiva caracterizada pela elevação da pressão média na artéria pulmonar, sendo maior ou igual a 25 mmHg em repouso. Pode ser decorrente de muitas condições clínicas, sendo uma complicação comum de cardiopatias congênitas de hiperfluxo pulmonar, apresentando duas fases evolutivas: reversível e irreversível. A síndrome de Eisenmenger representa a fase irreversível e se assemelha à hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI). Entretanto, o prognóstico da síndrome de Eisenmenger é muito melhor quando comparado às outras formas de HAP, especialmente a HAPI.

Objetivo: Este trabalho visa realizar uma análise descritiva do perfil dos pacientes com HAP decorrente de cardiopatias congênitas de hiperfluxo pulmonar, determinar a prevalência de HAP nas crianças e adolescentes com cardiopatia de hiperfluxo pulmonar, com e sem síndrome genética, e identificar os fatores envolvidos no seu desenvolvimento, bem como medidas de prevenção.

Pacientes e Método: Trata-se de um estudo retrospectivo com análise de prontuários, dos últimos 10 anos, de 214 crianças e adolescentes entre 0 e 18 anos de idade, com diagnóstico de cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar, com e sem hipertensão arterial pulmonar, encaminhados para correção cirúrgica no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Foi utilizado para a análise estatística o teste do qui-quadrado com correção de Yates e o teste exato de Fisher para comparar os grupos. Ficou estabelecido em 0,05 o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

Resultados: Foram estudados 214 pacientes com cardiopatia congênita de *shunt* e 28% destes apresentavam algum grau de hipertensão pulmonar. A síndrome de Eisenmenger foi identificada em oito pacientes, e a maioria destes apresentava associação com síndrome de Down. Foi visto que os pacientes com cardiopatia de *shunt* pós-tricuspídeo tiveram maior frequência de HAP que os com cardiopatia de *shunt* pré-tricuspídeo.

Conclusão: Embora seja uma amostra pequena, os dados encontrados são os mesmos descritos na literatura. Diante da grande possibilidade do desenvolvimento da HAP nas crianças com cardiopatia congênita de *shunt* e, principalmente, naquelas com síndromes genéticas, a melhor prevenção consiste no diagnóstico e tratamento cirúrgico, na época adequada, das cardiopatias congênitas que cursam com hiperfluxo pulmonar, principalmente aquelas de *shunt* pós-tricuspídeo.

Palavras-chave: Cardiopatias congênitas de hiperfluxo pulmonar, hipertensão pulmonar, síndrome de Eisenmenger, síndrome de Down.

Abstract

Introduction: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive pulmonary vascular disease characterized by elevation of mean pulmonary artery pressure, being greater than or equal to 25 mmHg at rest. It can be caused by many diseases and is a common complication of congenital heart diseases with increased pulmonary blood flow, with two developmental stages: reversible and irreversible. The Eisenmenger syndrome is the irreversible stage and resembles the idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH). Although, the Eisenmenger syndrome's prognosis is much better when compared to other forms of PAH especially IPAH. **Objective:** This study aims to conduct a descriptive analysis of the patient's profile with PAH due to congenital heart disease with increased pulmonary blood flow; determine the prevalence of PAH in children and adolescents with pulmonary hyperflow heart disease, with and without genetic syndrome; identify the factors involved in development as well as prevention measures. **Patients and Methods:** We conduct a retrospective study of patient charts from the last 10 years including 214 children and adolescents between 0 and 18 years old, diagnosed with congenital heart disease with increased pulmonary blood flow, with and without pulmonary hypertension, referred for surgical correction at the Clinics' Hospital of the Federal University of Minas Gerais. Was used for the statistical analysis, the chi-square test with Yates correction and Fisher's exact test to compare the groups. Was set at 0.05 the level of rejection of the null hypothesis. **Results:** We studied 214 patients with congenital heart disease with *shunt* and 28% of them had some degree of pulmonary hypertension. Eisenmenger syndrome was identified in eight patients, and most of these had associated Down syndrome. It was found that patients with post-tricuspid shunt disease had higher frequency of PHA than those with pre-tricuspid shunt disease. **Conclusion:** Although it is a small sample, the findings are the same as described in the literature. Given the high possibility of the development of PAH in children with congenital heart disease with *shunt*, and especially those associated with genetic syndromes, the best prevention to PAH is the diagnosis and surgical treatment of every patient with congenital heart disease with increased pulmonary blood flow in due time, especially those with post-tricuspid *shunt*.

Keywords: Congenital heart disease with increased pulmonary blood flow, pulmonary hypertension, Eisenmenger syndrome, Down syndrome.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Histologia da parede arterial. Adaptado de Junqueira *et al.*

Figura 2 - Diagrama de uma artéria, mostrando suas camadas. Adaptado de Junqueira *et al.*

Figura 3 – Características histológicas da hipertensão arterial: lesão plexiforme. Adaptado de www.hap-info.com.pt

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação histológica de Heath – Edwards da doença vascular pulmonar obstrutiva.

Quadro 2 - Classificação clínica da hipertensão pulmonar (Nice, 2013). Adaptado de Simonneau *et al.*

Quadro 3 – Classificação clínica da hipertensão arterial pulmonar associada à cardiopatia congênita de *shunt*. Adaptado de Galiè *et al*

Quadro 4 – Classificação anatômica e fisiopatológica da hipertensão arterial pulmonar associada à cardiopatia congênita de *shunt*. Adaptado de Galiè *et al.*

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição percentual de acordo com o sexo (n= 214)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização dos sintomas em pacientes com cardiopatias de hiperfluxo pulmonar (n = 214)

Tabela 2 - Caracterização dos sintomas em pacientes com cardiopatia de *shunt* e hipertensão arterial pulmonar

Tabela 3 - Caracterização dos pacientes com cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar (n = 214)

Tabela 4 - Avaliação dos pacientes com cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar quanto à presença de síndrome genética e hipertensão arterial pulmonar

Tabela 5 - Porcentagem dos pacientes indicados para o procedimento cirúrgico, conforme a idade.

Tabela 6 - Idade dos pacientes que evoluíram para a síndrome de Eisenmenger na primeira consulta e ao diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar

Tabela 7 - Distribuição de frequência dos pacientes com cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar quanto à indicação de correção cirúrgica

Tabela 8 - Distribuição de frequência dos pacientes com cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar quanto à presença de síndrome genética e hipertensão arterial pulmonar

Tabela 9 - Comparação entre os pacientes com CIA e CIV quanto ao desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar

Tabela 10 - Comparação entre os pacientes com CIA e PCA quanto ao desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar

Tabela 11 - Comparação entre os pacientes com CIA e DSAV quanto ao desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar

Tabela 12 - Comparação entre os pacientes com CIA e outras cardiopatias quanto ao desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AMPc** – Adenosina monofosfato cíclica
- AP** – Artéria pulmonar
- AVE** – Acidente vascular encefálico
- BMP** – Proteína de morfogênese do osso
- B2** – Segunda bulha cardíaca
- CIA** – Comunicação interatrial
- CIV** – Comunicação interventricular
- DSAV** – Defeito do septo atrioventricular
- FDA** – Food and drug administration
- GMPc** – Guanosina monofosfato cíclica
- HAP** – Hipertensão arterial pulmonar
- HAPI** – Hipertensão arterial pulmonar idiopática
- HC-UFGM** – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
- HIV** – Vírus da imunodeficiência humana
- ICC** – Insuficiência cardíaca congestiva
- PAP** – Pressão de artéria pulmonar
- PCA** – Persistência do canal arterial
- PGI₂** – Prostaciclina
- QP/QS** – Relação entre fluxo pulmonar e sistêmico
- RVP** – Resistência vascular pulmonar
- TGF-beta** – Fator beta de crescimento de transformação
- VD** – Ventrículo direito
- VE** – Ventrículo esquerdo
- VEGF** – Fator de crescimento endotelial vascular
- VIP** – polipeptídeo vasoativo intestinal

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	
2.1 Definição	5
2.2 Patogênese	6
2.3 Fisiopatologia	11
2.4 Classificação clínica da hipertensão arterial pulmonar	12
2.5 Apresentação clínica da hipertensão arterial pulmonar	14
2.6 Hipertensão pulmonar associada à cardiopatia congênita	15
2.7 Avaliação hemodinâmica x cirurgia cardíaca	20
2.8 Tratamento	
2.8.1 Medidas gerais	22
2.8.2 Tratamento específico	24
3. OBJETIVOS	32
4. POPULAÇÃO E MÉTODOS	33
4.1 Critérios de inclusão	33
4.2 Critérios de não inclusão	34
4.3 Análise estatística	34
4.4 Aspectos institucionais e éticos	34
5. RESULTADOS: ARTIGO ORIGINAL	35
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
7. ANEXOS	58
8. APÊNDICE	68

1. Introdução

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma condição caracterizada pela elevação da pressão média na artéria pulmonar, sendo maior ou igual a 25 mmHg em repouso.¹ Em condições fisiológicas, a pressão arterial pulmonar (PAP) média em repouso é de 14 ± 3 mmHg, com o limite superior da normalidade em torno de 20 mmHg.^{2,3} O valor da pressão arterial média durante o exercício, maior que 30 mmHg, não é consenso na definição de HAP. Pessoas saudáveis podem ter valores maiores que 30 mmHg, durante o exercício.¹

Trata-se de uma doença rara, com incidência anual estimada entre 1 e 2 pessoas para cada 1000 habitantes por ano. Afeta mais frequentemente mulheres que homens (1,7: 1) na forma familiar, com incidência semelhante para ambos os sexos na casuística geral. Mais comum a partir da segunda década de vida.⁴

O aumento da PAP resulta em arteriopatia pulmonar, sobrecarga e disfunção ventricular direita. A HAP é uma doença das pequenas artérias pulmonares caracterizada por estreitamento vascular que leva a um aumento progressivo da resistência vascular pulmonar (RVP). Dentre os mecanismos atribuídos à patogênese da HAP estão a vasoconstrição, a proliferação e o remodelamento vascular pulmonar. Ocorre uma disfunção endotelial caracterizada por diminuição da produção endotelial de vasodilatadores, como o óxido nítrico e a prostaciclina e aumento do vasoconstritor endotelina.⁴

A HAP pode se desenvolver por aumento do fluxo ou da resistência vascular pulmonar e evoluir para quadro irreversível, como se segue:⁵

1) Fase reversível:

- HAP por aumento de fluxo: cardiopatias com *shunt* sistêmico-pulmonar: comunicação interventricular (CIV), defeito do septo atrioventricular (DSAV), canal arterial patente (PCA), etc.
- HAP por congestão venosa: cor triatriatum, estenose mitral, estenose de veias pulmonares, insuficiência ventricular esquerda.

2) Fase irreversível:

- Doença vascular pulmonar obstrutiva: hipertensão arterial pulmonar idiopática e síndrome de Eisenmenger.

A pressão capilar pulmonar será normal na ausência de disfunção ventricular esquerda ou obstrução do fluxo no átrio esquerdo e/ou ventrículo esquerdo (cor triatriatum, estenose mitral). Os pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI), anteriormente denominada HAP primária, apresentam pressão capilar pulmonar normal e aumento da resistência vascular pulmonar. A diferenciação entre HAPI e HAP decorrente de outras causas nem sempre é fácil.⁵

A HAP decorrente da síndrome de Eisenmenger (doença vascular pulmonar obstrutiva crônica) apresenta duas fases: a criança nasce com RVP aumentada, não ocorrendo *shunt* sistêmico-pulmonar e, progressivamente, a resistência diminui, permitindo o hiperfluxo pulmonar. Novamente, ocorre aumento da RVP, inicialmente como mecanismo de proteção da circulação pulmonar, mas que poderá evoluir para a doença vascular pulmonar obstrutiva (síndrome de Eisenmenger). Entretanto, algumas crianças, principalmente as com cromossomopatias, com cardiopatias de hiperfluxo pulmonar não passam pela fase de queda da RVP e já evoluem para a síndrome de Eisenmenger. Nestes casos a diferenciação entre HAPI e síndrome de Eisenmenger é difícil.⁵

Logo, os pacientes com cardiopatia de *shunt* sistêmico-pulmonar, como comunicação interventricular, defeito do septo atrioventricular, persistência do canal arterial, comunicação interatrial (CIA), apresentam risco de desenvolver doença vascular pulmonar avançada, por aumento do fluxo sanguíneo pulmonar e posterior aumento da resistência pulmonar em relação à sistêmica, ocasionando inversão do *shunt* sistêmico – pulmonar. Neste momento, estabelece-se o quadro irreversível da síndrome de Eisenmenger.

A hipertensão arterial pulmonar ocorre em consequência a diversas situações clínicas e sua classificação atual, realizada no 5º simpósio mundial em Nice, França, no ano de 2013, estabelece cinco grupos clínicos. No grupo 1 estão incluídas as formas idiopática, genética, associada a drogas, toxinas e as doenças como colagenoses, infecção pelo vírus da imunodeficiência, hipertensão portal, cardiopatia congênita e esquistossomose. No grupo 1' encontra-se a doença veno-oclusiva pulmonar e no 1'' a hipertensão

pulmonar persistente do recém-nascido. Já no grupo 2 estão as doenças do coração esquerdo que levam à hipertensão pulmonar. No grupo 3 são as doenças pulmonares e/ou hipóxia e o grupo 4 inclui a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. O grupo 5 corresponde às doenças que levam à HAP por mecanismos incertos ou multifatoriais (Quadro 2).⁶

Pelas alterações que ocorrem na HAP, com diminuição do débito cardíaco e consequente diminuição da oferta de oxigênio diante de maiores demandas (exercício físico), alguns sintomas como dispneia, dor torácica e síncope tornam-se evidentes. A dispneia é o sintoma mais comum nos pacientes com hipertensão pulmonar.⁵

O quadro clínico da síndrome de Eisenmenger tem início insidioso e clínica variável, cujos sintomas incluem fadiga, intolerância a exercícios e ocasionalmente dor torácica, tonteira e síncope, traduzindo mau prognóstico. A progressão dos sintomas normalmente ocorre nos primeiros dois anos, quando, então, o diagnóstico geralmente é esclarecido.⁴

Na síndrome de Eisenmenger a ocorrência de morte súbita é mais frequente quando comparado à forma idiopática de HAP, sugerindo uma maior incidência de arritmias e crises de hipertensão pulmonar no primeiro caso. Os mecanismos atribuídos à morte súbita são: bradiarritmias, taquiarritmias, êmbolo pulmonar agudo, hemorragia pulmonar maciça e súbita isquemia ventricular direita. Outra causa frequente de morte nos paciente com Eisenmenger é a hemoptise associada a infarto pulmonar secundário a trombose arterial. Também são causas de morte: reparo cirúrgico nos pacientes com síndrome de Eisenmenger, abscesso cerebral, endocardite, gravidez e complicações do cateterismo cardíaco, mais raramente. A sobrevida além da 5ª década não é comum nos pacientes com Eisenmenger.⁵

A resposta da vasculatura pulmonar a fluxos aumentados depende de inúmeros fatores e varia de indivíduo para indivíduo. Pacientes com trissomia do cromossomo 21, com doenças do parênquima pulmonar e deformidades da coluna vertebral apresentam maior probabilidade de desenvolver a doença.⁷

O prognóstico para crianças com HAP varia de acordo com a causa e o momento do diagnóstico.⁵

O objetivo desta pesquisa é fazer uma análise descritiva do perfil dos pacientes com HAP decorrente de cardiopatias congênitas de hiperfluxo pulmonar, identificar os fatores associados ao seu desenvolvimento e determinar possíveis medidas para sua prevenção. Objetiva-se ainda determinar a prevalência de HAP nas crianças e adolescentes com cardiopatia de hiperfluxo pulmonar, com e sem síndrome genética, encaminhadas para correção cirúrgica no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), nos últimos 10 anos.

2. Revisão Bibliográfica

2.1. Definição

A hipertensão pulmonar é uma doença vascular pulmonar progressiva, cuja prevalência é estimada em 15 a 40 por um milhão de pessoas.^{8,9} É uma manifestação comum de muitas cardiopatias congênitas.⁵

É definida como um aumento na pressão arterial pulmonar (PAP) média maior ou igual a 25 mmHg em repouso.¹ Recentes estudos demonstraram que a PAP média em repouso é de 14 ± 3 mmHg, com o limite superior da normalidade em torno de 20 mmHg.^{2,3} O significado da PAP média entre 21 e 24 mmHG é incerto.^{1,10} A definição da PAP média >30 mmHg, durante o exercício, estimado pelo cateterismo cardíaco, não é um dado confirmado até o momento.^{1,10}

A HAP, dependendo da sua causa, pode ser decorrente de aumento do fluxo ou da resistência vascular pulmonar. No caso de hiperfluxo temos as cardiopatias congênitas de *shunt* e na situação de aumento da RVP são exemplos: hipertensão arterial pulmonar idiopática, síndrome de Eisenmenger e hipertensão venosa pulmonar (cor triatriatum, estenose mitral, obstrução venosa pulmonar, falência de ventrículo esquerdo). A HAPI e a síndrome de Eisenmenger configuram a fase irreversível da hipertensão pulmonar.⁵

A pressão capilar pulmonar será normal quando não houver disfunção ventricular esquerda e obstrução ao fluxo sanguíneo nas câmaras cardíacas esquerdas. Na hipertensão venosa pulmonar (estenose mitral, disfunção ventricular esquerda), a pressão em artéria pulmonar pode variar inclusive diante do mesmo valor de pressão venosa pulmonar, como resultado da diferença, individual, da vasoreatividade arteriolar pulmonar.⁵

O diagnóstico de HAPI deve ser de exclusão e é definido por pressão capilar pulmonar normal e aumento da resistência vascular pulmonar. Muitas vezes a diferenciação entre a forma idiopática e outras causas de HAP não é fácil.⁵

2.2. Patogênese

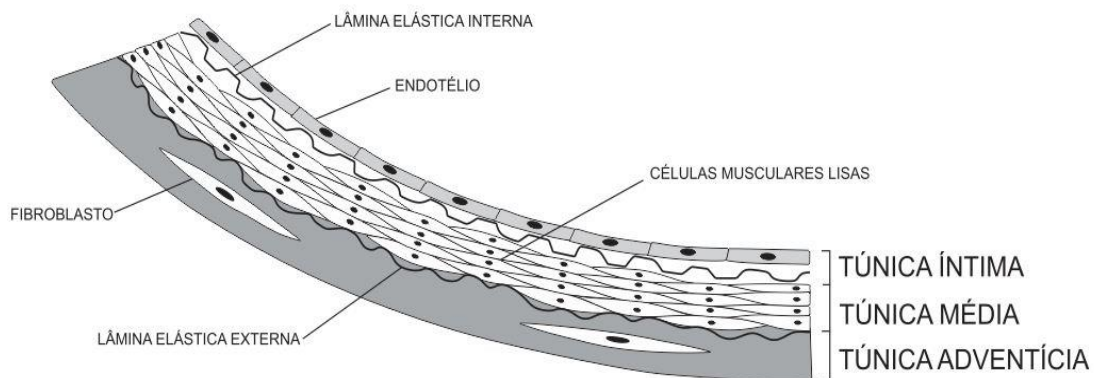
Em relação à patogênese da hipertensão arterial pulmonar ainda são um pouco incertos os exatos mecanismos envolvidos. A proliferação e o remodelamento vascular pulmonar são os fatores primários no desenvolvimento da doença, sendo a disfunção endotelial a principal causa das manifestações fisiopatológicas da HAP, relacionando-se ao aumento dos níveis de endotelina e diminuição do óxido nítrico e prostaciclina.⁴

A parede da artéria pulmonar é composta pelas túnicas íntima, média e adventícia (Figuras 1 e 2). Nelas encontram-se células endoteliais, células musculares lisas e fibroblastos, respectivamente. A lâmina elástica interna separa a camada íntima da média e a lâmina elástica externa separa a camada média da adventícia.¹¹

Na hipertensão pulmonar ocorre extensão distal de células musculares lisas nos vasos e proliferação e migração dos fibroblastos da adventícia para a camada média e íntima. Ocorre, também, concomitante aumento da neovascularização da *vasa vasorum*. Há proliferação anormal e desorganizada do endotélio resultando na formação de lesões plexiformes (Figura 3). Essa proliferação endotelial ocorre em razão a diversos estímulos como estresse, inflamação, hipóxia, etc, associados a um componente de susceptibilidade genética. Estes estímulos irão alterar a proliferação celular, a apoptose e a função de homeostase do endotélio. A mutação genética do receptor 2 do fator beta de crescimento de transformação (TGF-beta) participa em cerca de 30% da formação das lesões plexiformes.⁴

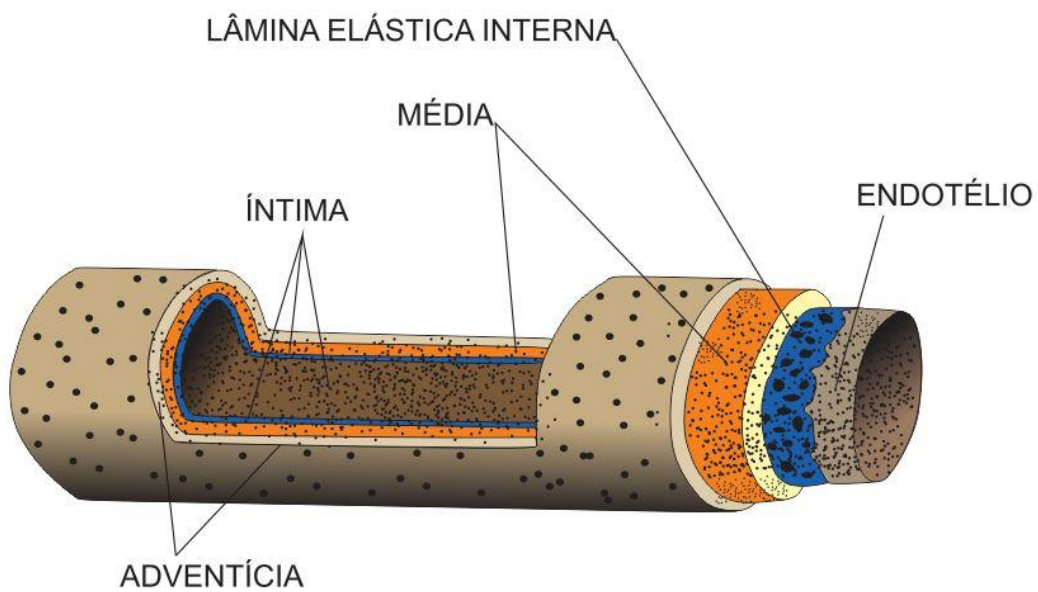
Na fisiopatologia da hipertensão pulmonar, os mecanismos inflamatórios têm papel importante, bem como as lesões trombóticas e a disfunção plaquetária. A atividade pró-coagulante e a função fibrinolítica do endotélio pulmonar estão alteradas, ocasionando níveis elevados do fator de von Willebrand e do inibidor tipo 1 do ativador do plasminogênio. Além do papel na coagulação, as plaquetas juntamente com o tromboxano A2, fator de ativação plaquetária, serotonina (5-hidroxitriptamina), fator de crescimento derivado de plaquetas, TGF-beta e fator de crescimento endotelial vascular, contribuem para a vasoconstrição e remodelamento pulmonar.⁴

Figura 1: Histologia da parede arterial



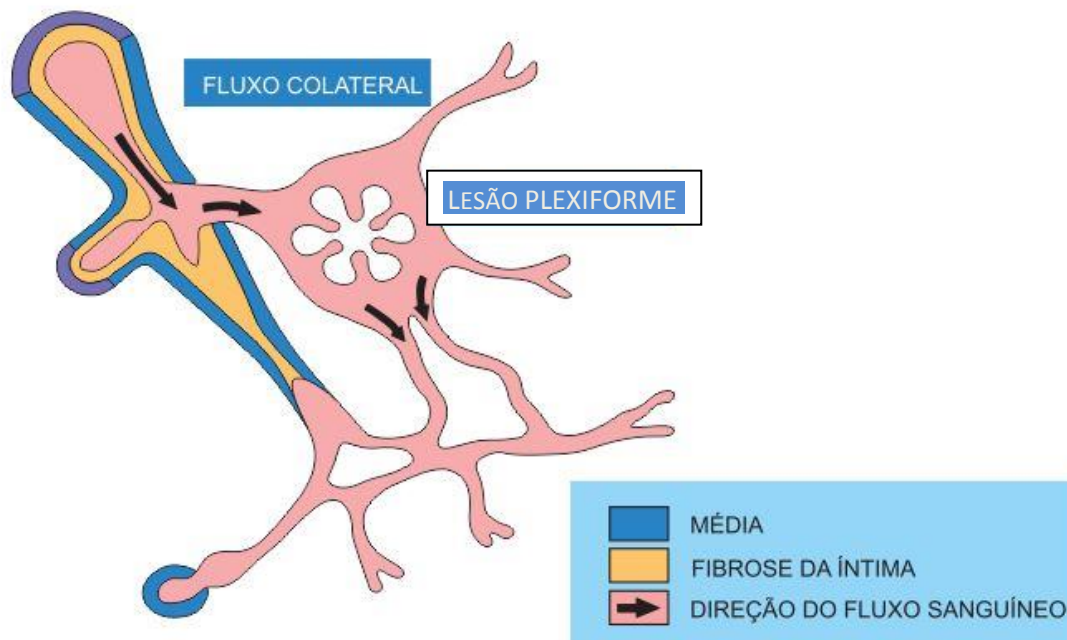
Adaptado de Junqueira *et al.*

Figura 2: Diagrama de uma artéria, mostrando suas camadas.



Adaptado de Junqueira *et al.*

Figura 3: Características histológicas da HAP: lesão plexiforme.



Adaptado de www.hap-info.com.pt

A vasoconstrição que ocorre na HAP está relacionada tanto com a disfunção endotelial como com a função anormal dos canais de potássio. Essa disfunção ocasiona diminuição na produção dos vasodilatadores e aumento dos níveis de vasoconstritores. Dentre os vasodilatadores que se encontram em níveis reduzidos na HAP, temos: as prostaciclina (PGI_2), o óxido nítrico e os peptídeos vasoativos intestinais.⁴

As prostaciclina são vasodilatadores endógenos pulmonares que agem através da ativação da adenosina monofosfato cíclica (AMP_c), inibindo a agregação plaquetária e a proliferação vascular de células musculares lisas. Quando há diminuição das PGI_2 ocorre trombose e recrutamento e proliferação de células musculares lisas, responsáveis pelo remodelamento vascular. O óxido nítrico causa resposta vasodilatadora no endotélio vascular através da guanosina monofosfato cíclica (GMP_c) que irá ativar os canais de potássio e consequentemente inibir os canais de cálcio. A GMP_c é degradada pela enzima 5-fosfodiesterase, prejudicando a vasodilatação pulmonar. Dessa forma a sildenafil, droga usada no tratamento de um pequeno grupo de pacientes com HAP, tem sua ação baseada no mecanismo de inibição da 5-fosfodiesterase. O polipeptídeo vasoativo intestinal (VIP) é um neuropeptídeo com função vasodilatadora pulmonar e

sistêmica. Atua também, assim como as prostaciclina, inibindo a proliferação de células musculares lisas e diminuindo a agregação plaquetária.⁴

Dentre os vasoconstritores que se encontram em níveis aumentados na HAP, temos a endotelina. Esta é um potente fator vasoativo e atua através de dois receptores (ET-A e ET-B). Os receptores ET-A localizam-se nas células musculares lisas vasculares e quando acionados pela endotelina ocasionam vasoconstrição e proliferação das células musculares lisas e fibroblastos. Os receptores ET-B, encontrados principalmente nas células endoteliais, servem de mediadores para a vasodilatação. Outro mecanismo de vasoconstrição na HAP é a inibição dos canais de potássio pela hipóxia. Com isso ocorre despolarização da membrana celular, ativação dos canais de cálcio com consequente aumento do cálcio intracelular, gerando vasoconstrição. A serotonina (5-Hidroxitriptamina) é produzida pelas células enterocromafinas do trato gastrointestinal e neuroepiteliais pulmonares e são estocadas nas plaquetas. Na hipertensão pulmonar, seus níveis encontram-se elevados e sua ação vasoconstritora se faz através dos receptores 5-HT_{1B}. A superfamília do fator beta de crescimento de transformação é composta pelos mediadores TGF-beta isoforma, a proteína de morfogênese do osso (BMP), as ativinas e os fatores de diferenciação e crescimento celular. Atuam no endotélio vascular e nas células musculares lisas inibindo a proliferação e a diferenciação celular. Mutações no receptor 2 da proteína de morfogênese do osso produzem migração e excesso de depósito na matriz do endotélio celular, nas células musculares lisas e nos fibroblastos da adventícia, contribuindo para o remodelamento vascular que ocorre na hipertensão pulmonar.⁴

Quanto à angiogênese, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) atua mantendo a sobrevivência das células endoteliais pulmonares. Seus níveis estão aumentados na HAP, minimizando a progressão da doença através da diminuição da perda de vasos e favorecendo o crescimento de novos vasos sanguíneos no pulmão. A angiopoetina-1 é um importante fator angiogênico para o desenvolvimento da vasculatura pulmonar. A interação desta com o seu receptor, durante o desenvolvimento do órgão, induz a proliferação de células musculares em torno do endotélio vascular. Em situações normais, o nível encontrado de angiopoetina-1 é mínimo, depois de completado o desenvolvimento. Porém, na presença de HAP ocorre elevação da angiopoetina-1, a qual ao interagir com seu receptor induz a liberação de serotonina e consequentemente contribuindo para a vasculopatia pulmonar hipertensiva.⁴

Diante de múltiplos fatores envolvidos na gênese da hipertensão pulmonar, é possível afirmar que apenas um fator ou uma única mutação genética não é suficiente para explicar os diversos tipos de HAP. É necessário, portanto, a interação de vários estímulos para o desenvolvimento da doença. Em resumo, as alterações vasculares da HAP observadas nas cardiopatias congênitas de hiperfluxo seguem uma sequência progressiva de lesões, começando com hipertrofia da camada média, proliferação celular, fibrose da camada íntima, chegando a lesões mais avançadas de necrose fibrinóide e lesões plexiformes. Estas são as mesmas alterações observadas na HAPI.⁵

A histopatologia da doença vascular pulmonar obstrutiva (HAPI, síndrome de Eisenmenger) foi classificada por Heath-Edwards em 1950,¹² e adaptada por Rabinovitch *et al*, em 1970.¹³ (Quadro 1)

Quadro 1: Classificação histológica de Heath-Edwards da doença vascular pulmonar obstrutiva

Grau 1	Hipertrofia da camada média das pequenas artérias pulmonares
Grau 2	Proliferação e espessamento concêntrico ou excêntrico das pequenas artérias pulmonares e arteríolas
Grau 3	Fibrose intimal relativamente acelular com acúmulo de massas concêntricas e excêntricas de tecido fibrinoso levando à oclusão generalizada das pequenas artérias pulmonares e arteríolas
Grau 4	Dilatação generalizada e progressiva das artérias musculares e aparecimento das lesões plexiformes, frequentemente acompanhadas de trombos.
Grau 5	Adelgaçamento e fibrose da camada média sobreposta à formação de numerosas lesões dilatadas.
Grau 6	Arterite necrotizante, áreas de reação inflamatória e tecido de granulação ao redor.

2.3. Fisiopatologia:

Imediatamente após o nascimento a resistência vascular pulmonar está em torno de 8 a 10 unidades Wood e tende a cair para 1 a 3 unidades Wood por volta de 6 a 8 semanas após o nascimento, sendo os mesmos níveis encontrados no adulto. A dilatação das pequenas e grandes artérias musculares pulmonares acompanha essas mudanças na resistência pulmonar. Ocorrerá, também, um adelgaçamento das paredes musculares, crescimento das artérias existentes e desenvolvimento de novas artérias e arteríolas.⁵

Diante do quadro de hipertensão pulmonar, o desenvolvimento normal do leito vascular pulmonar é prejudicado e na presença de cardiopatia congênita de *shunt* sistêmico-pulmonar, a pressão arterial pulmonar tende a permanecer perto dos níveis sistêmicos e a RVP apresentará uma queda menos significativa. Porém essa resistência mais elevada é suficiente para permitir o aumento do fluxo sanguíneo para os pulmões, resultando em insuficiência cardíaca congestiva. Uma criança que apresenta uma pequena comunicação sistêmica-pulmonar provavelmente não irá manter níveis altos de resistência vascular pulmonar. Porém, se isto ocorrer, haverá predisposição ao desenvolvimento da HAP.⁵

O leito vascular pulmonar tem grande capacidade de adaptar-se a fluxos sanguíneos aumentados. Entretanto, diante de um quadro de HAP esta capacidade estará reduzida, levando a um aumento na PAP durante o repouso e o exercício. O ventrículo direito (VD), portanto, estará submetido a uma pós-carga maior, ocasionando sua hipertrofia. Com o avanço da doença vascular pulmonar ocorrerá falência do ventrículo direito e queda do débito cardíaco, em repouso. O ventrículo esquerdo (VE) não é afetado diretamente, mas com a dilatação progressiva do VD haverá diminuição do enchimento ventricular esquerdo, levando a aumento na pressão diastólica final do VE e da pressão capilar pulmonar.^{5,14}

Diante das alterações que ocorrem na HAP, com diminuição do débito cardíaco e consequente diminuição da oferta de oxigênio diante de maiores demandas (exercício físico), alguns sintomas se tornam evidentes, como a dispneia (sintoma mais comum), dor torácica e síncope.⁵

2.4. Classificação clínica da hipertensão arterial pulmonar:

A HAP pode ser de origem idiopática ou estar associada a uma variedade de condições clínicas, como doenças do colágeno, doenças hepáticas, doenças causadas pelo vírus da imunodeficiência ou cardiopatias congênitas.⁸

A classificação da hipertensão pulmonar sofreu várias mudanças desde a primeira versão proposta em 1973. Inicialmente a HAP era classificada em duas categorias, hipertensão pulmonar primária e secundária. Desde 1998, no 2º Simpósio Mundial, a classificação clínica estabeleceu 5 grupos nos quais diferentes desordens que causam hipertensão pulmonar foram classificadas em um determinado grupo de acordo com as similaridades patológicas, manejo e características hemodinâmicas. Nos simpósios mundiais subsequentes uma série de mudanças foram realizadas, uma vez que a doença era melhor compreendida.^{1,6}

A classificação atual, proposta no 5º Simpósio Mundial, no ano de 2013, em Nice, França, manteve o esquema geral da classificação clínica que reúne em cinco grupos as condições associadas à hipertensão pulmonar. A principal modificação foi a inclusão da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido no grupo 1” (HAP) e a mudança da anemia hemolítica crônica do grupo 1 para o grupo 5 (HP por mecanismos incertos/multifatoriais).⁶ A nova classificação é mostrada no quadro 2.

Apesar dos diferentes grupos clínicos apresentarem semelhanças nos valores da PAP e resistência vascular pulmonar, os mecanismos subjacentes, abordagem diagnóstica, implicações terapêuticas e prognóstico são completamente diferentes.¹

Quadro 2- Classificação clínica da hipertensão pulmonar (Nice, 2013)

1. Hipertensão arterial pulmonar

- 1.1 Idiopática
- 1.2 Genética
- 1.3 Induzida por drogas e toxinas
- 1.4 Associada a:
 - 1.4.1 Doenças do tecido conectivo
 - 1.4.2 Hipertensão portal
 - 1.4.3 Infecção por HIV*
 - 1.4.4 Cardiopatias congênicas
 - 1.4.5 Esquistossomose

1'. Doença Pulmonar veno-oclusiva e/ou hemangioma capilar pulmonar

1''. Hipertensão pulmonar persistente do recém- nascido

2. Hipertensão pulmonar causada por doença do coração esquerdo

- 2.1 Disfunção sistólica
- 2.2 Disfunção diastólica
- 2.3 Doenças valvares
- 2.4 Lesões obstrutivas, congênita ou adquirida, da via de entrada ou saída do coração esquerdo/ miocardiopatia congênita

3. Hipertensão pulmonar causada por doença pulmonar e/ou hipóxia

4. Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica

5. Hipertensão Pulmonar por mecanismos, incertos, multifatoriais

- 5.1 Desordens hematológicas: anemia hemolítica crônica, etc
- 5.2 Desordens sistêmicas
- 5.3 Desordens metabólicas
- 5.4 Outros: obstrução tumoral, IRC em diálise, mediastinite fibrosante, hipertensão pulmonar segmentar

*HIV: vírus da imunodeficiência humana

Adaptado de Simonneau *et al*

2.5. Apresentação clínica da hipertensão arterial pulmonar

O grau de elevação da pressão vascular pulmonar e acometimento do ventrículo direito estão intimamente relacionados com as manifestações clínicas da HAP.⁵

São inúmeras as causas de hipertensão pulmonar, porém as características clínicas são muitos semelhantes e com diferenças relacionadas à presença ou ausência de cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar. Um sintoma comum tanto na síndrome de Eisenmenger quanto na forma idiopática da hipertensão pulmonar é a dispneia aos esforços, a qual ocorre por incapacidade do ventrículo direito em aumentar o débito cardíaco durante o exercício. Hemoptise, *angina pectoris*, falência cardíaca congestiva, síncope, edema e arritmias são outros sintomas relacionados.⁵

A presença de cianose está relacionada aos pacientes com HAP irreversível secundária a cardiopatia de *shunt* (síndrome de Eisenmenger), mas não está associada à HAPI, a menos que haja comunicação sistêmico-pulmonar ou forame oval patente concomitante. Já a síncope é um sintoma incomum nos pacientes com Eisenmenger devido à descompressão do ventrículo direito que ocorre através do defeito cardíaco.⁵

Ao exame físico encontra-se impulsão de ventrículo direito, hiperfonese de segunda bulha cardíaca (B2), B2 palpável, e frequentemente, segunda bulha única, ruído de ejeção pulmonar, sopro de ejeção pulmonar associado à dilatação do tronco pulmonar e murmúrio diastólico de insuficiência pulmonar. Em caso de insuficiência cardíaca congestiva poderá ocorrer edema, ascite e hepatomegalia. Os pacientes com síndrome de Eisenmenger apresentam cianose central e baqueteamento digital, sendo este último um sinal incomum nos pacientes com a forma idiopática da doença. Desdobramento fixo de B2 é visto nos pacientes com defeito do septo atrial que apresentam Eisenmenger, em contraste com aqueles que tem defeito do septo ventricular ou canal arterial patente.^{4,5}

2.6. Hipertensão pulmonar associada à cardiopatia congênita

A HAP em crianças é similar à doença no adulto. Não foi identificada nesses dois grupos nenhuma diferença entre os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da hipertensão arterial pulmonar. Todas as formas de HAP já foram descritas em crianças, porém a maioria dos pacientes apresenta hipertensão pulmonar associada à cardiopatia congênita ou à forma idiopática.¹

A hipertensão arterial pulmonar associada à cardiopatia de *shunt* está incluída no grupo 1 da classificação clínica de HAP (Quadro 2). Neste mesmo grupo são incluídas diferentes doenças, pois apresentam similaridade quanto à natureza progressiva da doença e a presença de lesões vasculares características.^{8,15} Há ainda duas outras classificações usadas para melhor definir os pacientes com HAP secundária a cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar. Essas classificações foram baseadas na clínica (quadro 3) e patofisiologia (quadro 4).^{1,16,17}

A classificação clínica da HAP associada à cardiopatia congênita evoluiu desde 2008 e é largamente utilizada por ser uma classificação simples. No grupo A (síndrome de Eisenmenger) estão incluídos os defeitos cardíacos em que há aumento importante da RVP e *shunt* bidirecional ou pulmonar-sistêmico. No grupo B (*shunt* sistêmico-pulmonar) temos os defeitos corrigíveis e aqueles que não são corrigíveis, porém mantendo ainda o *shunt* sistêmico-pulmonar e uma RVP moderadamente alta. O grupo C inclui os pacientes com HAP e coincidente defeito cardíaco congênito, mas esse defeito é pequeno e não é o responsável pelo aumento da RVP. A clínica é similar à forma idiopática. E o grupo D corresponde aos pacientes que persistem com HAP imediatamente após o reparo do defeito cardíaco ou a apresentarão meses ou anos após a cirurgia, na ausência de lesão hemodinâmica significativa.⁶

Quadro 3 - Classificação clínica da hipertensão arterial pulmonar associada à cardiopatia congênita de *shunt*

A- Síndrome de Eisenmenger
B- HAP* associada a <i>shunt</i> sistêmico-pulmonar
C- HAP associada a pequenos defeitos**
D- HAP após cirurgia cardíaca corretiva

*HAP: Hipertensão arterial pulmonar

**O tamanho se aplica a pacientes adultos

Adaptado de Galiè et al

Quadro 4: Classificação anatômica e fisiopatológica da hipertensão arterial pulmonar associada à cardiopatia congênita com *shunt*

1- Tipo

- 1.1. *Shunt* pré- tricuspídeo
- 1.2. *Shunt* pós tricuspídeo
- 1.3. *Shunts* combinados
- 1.4. Cardiopatia congênita complexa

2- Tamanho (especificar para cada defeito, se mais de um coexistir)

- 2.1. **Hemodinâmico (especificar QP/QS)**
 - 2.1.1. Restritivo
 - 2.1.2. Não restritivo
- 2.2. **Anatômico***
 - 2.2.1. Pequeno a moderado (CIA \leq 2,0 cm e CIV \leq 1,0 cm)
 - 2.2.2. Grande (CIA $>$ 2,0 cm e CIV $>$ 1,0 cm)

3- Direção do *shunt*

- 3.1. Predominantemente sistêmico-pulmonar
- 3.2. Predominantemente pulmonar-sistêmico
- 3.3. Bidirecional

4- Associação com anormalidades cardíacas e extra-cardíacas.

5- Estado do reparo

- 2.3. Não operado
- 2.4. Paliativo (especificar tipo de cirurgia e idade à cirurgia)
- 2.5. Reparado (especificar tipo de cirurgia e idade à cirurgia)

*O tamanho aplica-se a pacientes adultos

CIA: Comunicação interatrial; CIV: Comunicação interventricular

Adaptado de Galiè *et al.*

As malformações cardíacas congênitas ocorrem em 0,6 a 0,8% de todos os nascidos vivos e até um quarto desses pacientes desenvolvem hipertensão arterial pulmonar.^{8,18,19}

Todos os defeitos cardíacos congênitos que cursam com aumento do fluxo sanguíneo para os pulmões apresentam risco de desenvolver doença vascular pulmonar.^{7,20} As alterações que ocorrem na hipertensão arterial pulmonar secundária à cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar estão associadas à presença de um *shunt* esquerdo-direito significativo, que acarreta um aumento do fluxo sanguíneo para os pulmões. Esse fluxo sanguíneo aumentado induz uma injúria específica na vasculatura pulmonar, ocasionando doença vascular característica da hipertensão pulmonar em pessoas suscetíveis.⁸

O aumento do fluxo sanguíneo para os pulmões resulta em um relaxamento endotelial prejudicado e aumento do tônus vasomotor. Somando-se a isso ocorrem mudanças histológicas nas paredes arteriais como extensão dos músculos lisos para a periferia das artérias pulmonares, hipertrofia medial, redução da área da árvore arterial pulmonar periférica e formação de lesões plexiformes. A perda da função da barreira endotelial resultante da alta pressão e fluxo pulmonar, a ativação do sistema endotelina, a diminuição da produção de óxido nítrico, o aumento do volume de serotonina e a alteração na expressão dos canais de potássio, estão envolvidos na fisiopatologia do remodelamento vascular na HAP.^{20,21}

A probabilidade de desenvolver a doença depende de inúmeras variáveis, como tamanho e localização do *shunt*, tempo de exposição ao fluxo sanguíneo aumentado para os pulmões e a natureza do defeito subjacente. Pacientes com *shunts* pós tricuspídeos têm maior chance de desenvolver doença avançada do que aqueles com *shunts* pré tricuspídeos. É importante salientar que a resposta da vasculatura pulmonar a fluxos aumentados não ocorre de forma previsível, variando de paciente para paciente.⁷

Em geral, pacientes com trissomia do cromossomo 21, deformidades da coluna vertebral e doenças do parênquima pulmonar têm maior probabilidade de desenvolver doença vascular pulmonar.⁷

Outra característica da HAP associada à cardiopatia de *shunt* é que o estágio reversível da doença, no qual o reparo do defeito permite a regressão da doença e a normalização

funcional da vasculatura pulmonar, pode não ser clinicamente reconhecido. O fechamento do defeito deve ser realizado antes que a doença progrida para um estágio avançado e irreversível. Infelizmente, a determinação do momento exato em que ocorre a progressão da doença da forma reversível para a irreversível é bastante incerta.²² Atualmente, cada centro de tratamento de pacientes com doença cardíaca congênita tem o seu próprio protocolo para determinar se um paciente que se encontra na área de risco, entre a doença reversível e a forma avançada, ainda está apto para o fechamento do defeito cardíaco.⁸

Nos pacientes com cardiopatia de *shunt* sistêmico-pulmonar que apresentam doença vascular pulmonar avançada e resistência pulmonar igual ou superior à resistência vascular sistêmica, o *shunt* original esquerdo-direito se torna bidirecional ou direito-esquerdo preferencial, ocasionando cianose ou queda da saturação de oxigênio (síndrome de Eisenmenger).⁸

O termo síndrome de Eisenmenger foi criado por Paul Wood, em 1958.²³ Representa um estágio avançado de uma série de mudanças funcionais e estruturais da vasculatura pulmonar em pacientes com más formações cardíacas congênitas, o que conduz a um aumento progressivo da resistência vascular pulmonar.⁷ A síndrome de Eisenmenger não é uma doença restrita à vasculatura cardíaca e pulmonar, e sim uma doença multissistêmica associada a anormalidades hematológicas e hemostáticas.⁸

Sintomas comuns incluem intolerância a exercícios, dispneia, síncope, dor torácica, cianose e hemoptise. No exame físico observa-se o componente pulmonar do segundo som cardíaco hiperfonético, sopro de regurgitação tricúspide, aumento do ventrículo direito e, em muitas situações, sopro diastólico precoce da regurgitação pulmonar, enquanto o sopro proveniente do defeito cardíaco primário tende a desaparecer.⁷

A investigação dos pacientes com suspeita de Eisenmenger deve ter como propósito confirmar o diagnóstico de hipertensão pulmonar grave, caracterizar corretamente o defeito cardíaco subjacente, excluir qualquer causa potencialmente reversível de elevação da resistência vascular pulmonar e outras causas de hipóxia, avaliar a extensão da disfunção multissistêmica e obter uma estimativa objetiva do estado funcional basal.⁷

Durante o curso da doença pode haver complicações tromboembólicas, acidente vascular cerebral, disfunção renal, colelitíase, uricemia, artrite gotosa e osteoartropatia hipertrófica.⁸

Nos países desenvolvidos, a síndrome de Eisenmenger é raramente vista, porém continua a ser relativamente comum nos países em desenvolvimento onde a cirurgia cardíaca em crianças ainda é pouco disponível. Felizmente, o prognóstico é muito melhor quando comparado com outras causas de hipertensão arterial pulmonar, como a forma idiopática.^{7,8} Além das novas medicações, uma série de medidas pode ser considerada para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e provavelmente aumentar a sobrevida.

2.7. Avaliação hemodinâmica x cirurgia cardíaca

A idade entre três e doze meses de vida deve ser o momento ideal para a abordagem cirúrgica da maioria das crianças com cardiopatia congênita e hipertensão pulmonar por hiperfluxo ($\text{Pressão} = \text{Fluxo} \times \text{Resistência}$), prevenindo, assim, o desenvolvimento da doença vascular pulmonar obstrutiva irreversível.²⁴

A decisão da operabilidade é difícil frente a uma criança com diagnóstico tardio de HAP associada à cardiopatia de hiperfluxo pulmonar. Porém, novas abordagens na avaliação e manejo pré-operatório permitem a correção cirúrgica em muitos dos pacientes com RVP aumentada, após determinar se a RVP responde favoravelmente aos fármacos vasodilatadores. O oxigênio a 100% foi o único agente, durante muitos anos, usado para avaliar a reversibilidade da RVP. Entretanto desde 1980, o óxido nítrico e a prostaciclina endovenosa se mostraram úteis na abordagem pré-operatória e tratamento de pacientes com elevada RVP após cirurgia cardíaca.^{25,26} O óxido nítrico é usado em pacientes com cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar e HAP e tem a propriedade de ser um vasodilatador pulmonar seletivo sem efeito significativo no sistema circulatório sistêmico, uma vez que se liga rapidamente à hemoglobina e é inativado. A prostaciclina tem efeito vasodilatador pulmonar muito maior do que efeito vasodilatador sistêmico, apesar de não ser seletiva para o pulmão.⁵

Uma série de questões são importantes para calcular o valor da RVP. Em crianças, a avaliação do fluxo pulmonar é difícil e há inúmeras possibilidades de erro, consequentemente a medida da RVP pode ser imprecisa. A prova aguda de vasodilatação pulmonar com oxigênio a 100% pode levar a enormes distorções na medida do fluxo pulmonar. Durante o cateterismo cardíaco a ansiedade e agitação do paciente podem afetar o cálculo da RVP. A policitemia isolada também pode alterar esse valor, elevando a RVP como resultado do aumento da viscosidade⁵. Dessa forma, são muitas as limitações para a medida do fluxo e RVP, necessitando de outros parâmetros para complementar essas medidas. Devem ser obtidos, portanto, o gradiente transpulmonar, a diferença entre a pressão diastólica na artéria pulmonar e a pressão capilar, a relação entre os fluxos pulmonar e sistêmico (QP/QS) e observação dos valores oximétricos nas diferentes câmaras cardíacas.⁴

Diante de um paciente com RVP elevada em que a cirurgia cardíaca foi indicada, haverá risco aumentado de crise hipertensiva pulmonar no pós-operatório. Como tratamento da elevação da RVP nesses pacientes as novas abordagens na avaliação cirúrgica de pacientes com HAP e cardiopatia congênita podem ser aplicadas no peri-operatório e no pós-operatório ²⁷. Dessa forma, saber se o paciente irá responder favoravelmente ao óxido nítrico ou a prostaciclina, ajudará no manejo dessa grave complicação. O uso, no período peri-operatório, do óxido nítrico ou da prostaciclina para tratar crise hipertensiva aguda, tem impacto significativo na redução da morbidade e mortalidade de crianças submetidas a cirurgia cardíaca com HAP.^{28,29}

Os pacientes com RVP elevada e *shunt* bidirecional, considerados no passado como inoperáveis, são alvo de muita discussão quanto à operabilidade. É possível estudar a hemodinâmica no pós-operatório dos pacientes com CIA, CIV e PCA através da oclusão temporária do defeito cardíaco por balão, mensurando as pressões de enchimento do ventrículo direito e esquerdo e assim avaliar a hemodinâmica sistêmica e pulmonar. O achado de aumento da pressão de enchimento do VD e queda do débito cardíaco com oclusão temporária do *shunt* contraindica o fechamento cirúrgico do defeito. Mesmo que esses pacientes sejam submetidos a reparo cirúrgico e sobrevivam, não foi demonstrada melhora clínica nem aumento da sobrevida, além de apresentarem evolução clínica semelhante aos pacientes com HAPI. É proposto por alguns estudiosos o uso de um *patch* fenestrado, com o fechamento parcial do defeito, que permite descomprimir o ventrículo direito e com isso lentificar a progressão da doença vascular pulmonar obstrutiva. Porém mais estudos são necessários para melhor amparar essa conduta.⁵

2.8. Tratamento

2.8.1. Medidas Gerais

Uma vez reconhecido que diversos sistemas são afetados na síndrome de Eisenmenger, o manejo dos pacientes requer uma equipe multidisciplinar.⁷ O tratamento consiste em medidas de suporte, com o objetivo de amenizar os sintomas, tratar ou prevenir complicações da cianose e anormalidades hematológicas, prevenir infecções e evitar a desidratação.^{8,30}

O tratamento para HAPI melhorou muito, apesar de não haver cura, resultando em melhora clínica e prolongamento da sobrevida em crianças. A terapêutica usada para os pacientes com a forma idiopática pode ser aplicada para os pacientes com outras condições clínicas, como HAP associada a cardiopatias congênitas, etc.⁵

Diante de pacientes com HAP, é importante o aconselhamento sobre algumas medidas gerais. Dentre elas temos o aconselhamento sobre atividades físicas. Estas devem ser feitas com cautela, não sendo permitida a prática de atividades esportivas de caráter competitivo. A atividade física está associada ao aumento da pressão em artéria pulmonar, devendo ser evitada.⁵ Atividades de trabalho que necessitem de viagens frequentes ou longas e exposição a altitudes acima de 2.500 metros também devem ser evitadas. A exposição a altas altitudes piora a HAP ao produzir vasoconstrição pulmonar induzida por hipóxia.^{5,7}

Descongestionantes alfa-adrenérgicos não são indicados, assim como os anti-inflamatórios não esteroidais, que devem ser usados com cautela por mulheres grávidas, uma vez que estão relacionados com a HAP do recém-nascido. Os antibióticos podem ser usados de forma segura, porém, sempre que possível evitar aqueles que interagem com a varfarina. Supressores de apetite não devem ser usados, uma vez que podem ser o gatilho para o aparecimento da HAP.⁵

Profilaxia para endocardite e cuidados com a higiene dental é mandatório. Imunizações anuais contra influenza e infecções pneumocócicas devem ser consideradas.⁷

Flebotomia com reposição de fluidos está indicada quando há policitemia sintomática. Frequentemente piora a deficiência de ferro e está associada com risco aumentado de

acidente vascular encefálico (AVE). Eritrocitose secundária é bem tolerada, mesmo com hematócrito ao redor de 65%.^{5,7}

A gravidez é um importante fator de risco de mortalidade materna e fetal, devendo ser desencorajada.⁷ As mudanças hormonais e hemodinâmicas, que ocorrem na gravidez, são pouco toleradas por pacientes com HAP. Desde que o contraceptivo oral é contraindicado, a esterilização cirúrgica é a forma mais efetiva de contracepção nesses pacientes.⁵

Cirurgias não cardíacas apresentam risco de morte para esses pacientes, bem como o procedimento anestésico. Os agentes anestésicos inalatórios produzem queda na resistência sistêmica, aumentando o *shunt* direito-esquerdo. Portanto, é esperada queda da saturação. Há risco aumentado de sangramento e rápidas mudanças do volume intravascular.⁷

Os pacientes com HAP tem risco aumentado de eventos tromboembólicos, dessa forma a anticoagulação crônica em pacientes com HAPI mostra-se útil e parece aumentar as taxas de sobrevida em adultos. Porém, em crianças, a eficácia da anticoagulação não é demonstrada.³¹ Apesar da falta de estudos a respeito da utilidade da anticoagulação em pacientes com Eisenmenger é razoável o seu uso quando o risco de tromboembolismo supera o da hemoptise.⁵ Terapia com anticoagulantes deve ser utilizada com monitorização, uma vez que há risco importante de sangramento.⁷ A anticoagulação é feita com varfarina ou heparina subcutânea.

A terapia com oxigênio suplementar tem pouco benefício para os pacientes com síndrome de Eisenmenger ou HAPI, pois estes não apresentam hipóxia alveolar no repouso. Porém alguns pacientes apresentam dessaturação arterial durante o esforço e nestes casos se beneficiam do uso de oxigênio suplementar. Também são beneficiadas as crianças que têm queda de saturação durante o sono, bem como as que têm grave falência ventricular direita e hipoxemia de repouso. A oxigenioterapia noturna pode, também, alentecer a progressão da policitemia em pacientes com síndrome de Eisenmenger.⁵ Os efeitos da oxigenioterapia, em longo prazo, ainda necessita ser confirmada. Um estudo com pequeno grupo de crianças, com doença vascular pulmonar recebendo oxigenioterapia em longo prazo, mostrou melhora na sobrevida. Já a terapia noturna em longo prazo não mostrou melhora dos sintomas.⁷

A eficácia dos glicosídeos cardíacos na HAP continua desconhecida.³² Os diuréticos em pacientes com hipertensão pulmonar devem ser usados com cautela, uma vez que o ventrículo direito é altamente dependente de pré-carga, e a excessiva diurese pode diminuir o débito cardíaco e comprometer o uso de outros fármacos, como os vasodilatadores pulmonares.⁵

2.8.2. Tratamento específico:

Novas drogas surgem como promessa de mudança na perspectiva dos pacientes com Eisenmenger. Estes agentes atuam na vasculatura pulmonar com alto grau de seletividade.⁷

A resposta terapêutica é difícil de prever, uma vez que os pacientes reagem de formas diferentes, alguns com resposta ruim e outros necessitando de rápido escalonamento da terapia. Acompanhamento criterioso é necessário e as infecções de vias aéreas devem ser imediatamente tratadas, devido à rápida deterioração clínica.¹

As novas drogas de administração oral foram desenvolvidas especificamente para receptores antagonistas de endotelina (bosentana) e inibidores da fosfodiesterase-5 (sildenafil). É importante enfatizar que não há estudos em longo prazo evidenciando eficácia dessas novas drogas.⁷

O objetivo da terapia com vasodilatadores na HAP é reduzir a pressão arterial pulmonar e aumentar o débito cardíaco sem causar hipotensão arterial sistêmica. Este efeito é conseguido com os bloqueadores de canal de cálcio em 30 – 40% das crianças com a forma idiopática que tiveram resposta ao teste de vasodilatação aguda com agentes de curta ação, como o óxido nítrico e epoprostenol endovenoso.³³ A taxa de sobrevivência das crianças que responderam ao teste de vasodilatação é, em 10 anos, > 81%.³⁴ Os 60% dos pacientes que não responderam ao teste não têm benefícios com o uso dos bloqueadores de canal de cálcio. Apesar da grande variabilidade, quanto mais nova a criança no momento do diagnóstico de HAP, mais provavelmente irá responder ao teste de vasodilatação aguda e mais benefícios terá com a terapia oral com vasodilatadores.

O uso do epoprostenol endovenoso no manejo da HAP associada à cardiopatia congênita foi sugerida em 1985³⁵ e seus benefícios em longo-prazo relatados em 1999. A prostacilina mostrou melhora na hemodinâmica pulmonar e na qualidade de vida dos

pacientes com hipertensão pulmonar devido cardiopatia de *shunt*.³⁶ Apesar de os pacientes com síndrome de Eisenmenger apresentarem pequena taxa de resposta à prostaciclina, isso não exclui a melhora significativa com o uso prolongado de prostaciclina. Aqueles nos quais o defeito cardíaco permanece aberto, o objetivo da terapia com vasodilatadores é prevenir o aumento do *shunt* direito-esquerdo.

Devido à complexidade da administração do epoprostenol, novas drogas foram desenvolvidas e aprovadas no tratamento da HAPI e da HAP associada a outras condições, como os defeitos cardíacos congênitos. Dentre elas temos os análogos da prostaciclina (treprostinil, iloprost), os antagonistas de receptores de endotelina (bosentana) e os inibidores da 5-fosfodiesterase (sildenafil).

Com relação aos análogos da prostaciclina, o teprostinil tem uma meia vida mais longa que o epoprostenol. Pode ser administrado por via endovenosa ou subcutânea. Seus efeitos adversos são cefaleia, diarreia, náusea, erupções cutâneas e dor mandibular. O iloprost, também um análogo da prostaciclina quimicamente estável, tem uma meia vida de 20-25 minutos e pode ser administrado por via venosa ou inalatória. A eficácia e efeitos colaterais do iloprost endovenoso são similares ao do epoprostenol endovenoso.³⁷ O iloprost inalatório tem seletividade para o leito vascular pulmonar com poucos efeitos sistêmicos. O iloprost inalatório é tão efetivo quanto o óxido nítrico em reduzir a RVP em crianças com HAP relacionada à cardiopatia congênita.³⁸ Porém, crianças pequenas têm dificuldade no sistema inalatório, o qual requer coordenação respiratória, e a necessidade de várias inalações por dia tornam seu uso mais difícil.⁵

A endotelina é um dos mais potentes vasoconstritores e exerce uma série de efeitos deletérios como a vasoconstrição, fibrose, hipertrofia e inflamação. A concentração elevada de endotelina no plasma e tecido pulmonar é encontrada em adultos e crianças com HAP. A bosentana é uma droga, de uso oral, que age como antagonista de receptores de endotelina, e se liga a ambos os receptores ET_A e ET_B. Apesar de poucos estudos disponíveis em crianças, parece que a segurança e eficácia são comparáveis ao que foi previamente relatado em adultos com HAP.³⁹ Estudos não controlados mostraram resultados positivos com Bosentana, com taxa de sobrevivência de 80-90% em um ano.^{1,40} Os efeitos adversos relacionados aos antagonistas de receptor de endotelina incluem hepatotoxicidade, teratogenicidade e possibilidade de infertilidade

masculina. Efeitos colaterais comuns relatados são cefaleia, queda da hemoglobina dose-dependente.⁵

O efeito vasodilatador do óxido nítrico é mediado através do GMPc. Porém o GMPc é rapidamente degradado pelas fosfodiesterases. A atividade da fosfodiesterase tipo-5 está aumentada nos pacientes com HAP, o que resulta na diminuição do GMPc. Dessa forma, os inibidores da fosfodiesterase tipo-5 previne a quebra do GMPc e potencializa o efeito vasodilatador pulmonar com a inalação do óxido nítrico. A sildenafil é um fármaco de uso oral, inibidor da 5-fosfodiesterase, comprovadamente segura e eficaz para disfunção erétil. Estudos sugerem que a sildenafil reduz a RVP e tem bons efeitos hemodinâmicos bem como o óxido nítrico inalado.⁵ A experiência clínica com os antagonistas de receptor de endotelina e com os inibidores da 5-fosfodiesterase se mostra promissora.

A atrioseptostomia tem se mostrado benéfica na melhoria dos sintomas e sobrevida, em crianças com doença vascular pulmonar avançada, apesar de ser um procedimento que envolve riscos e requer equipe experiente. Assim, deve ser usada como terapia paliativa combinada em um grupo específico de crianças com HAP grave e falência do VD. O transplante cardiopulmonar também pode ser considerado uma opção para pacientes com HAP e cardiopatia congênita, entretanto, o nível de evidência é baixo para esse tipo de indicação terapêutica.⁴

É importante salientar que a HAP é uma doença grave e o prognóstico varia muito entre as diversas formas da doença. Porém os pacientes com síndrome de Eisenmenger quando comparados com a forma idiopática da hipertensão pulmonar apresentam história natural mais favorável.^{7,41,42}

Referências Bibliográficas

1. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493-2537.
2. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S55-66.
3. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34(4):888-894.
4. Lopes AAB, Santana MVT. Hipertensão arterial pulmonar. In: Crotti UA, Pinto Júnior VC, Mattos SS, Aiello VD, ed. *Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular Pediátrica*. São Paulo: Roca; 2008.
5. Rosenzweig EB, Barst RJ. Clinical management of patients with pulmonary hypertension. In: Moss AJ, et al. *Heart disease in infants, children, and adolescents*. Vol II. 7ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
6. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D34-41.
7. Kumar RK, Sandoval J. Advanced pulmonary vascular disease: the Eisenmenger syndrome. *Cardiol Young*. 2009;19(6):622-626.
8. Berger RM. Pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2009;19(4):311-314.
9. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30(1):104-109.

10. 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(5):343-349.
11. Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia básica.* 11^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 2008.
12. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation.* 1958;18(4 Part 1):533-547.
13. Rabinovitch M, Haworth SG, Castaneda AR, Nadas AS, Reid LM. Lung biopsy in congenital heart disease: a morphometric approach to pulmonary vascular disease. *Circulation.* 1978;58(6):1107-1122.
14. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1993;104(1):236-250.
15. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):5S-12S.
16. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1 Suppl):S43-54.
17. Galie N, Manes A, Palazzini M, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs.* 2008;68(8):1049-1066.
18. Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol.* 2007;120(2):198-204.
19. Engelfriet PM, Duffels MG, Möller T, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart.* 2007;93(6):682-687.
20. Granton JT, Rabinovitch M. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease. *Cardiol Clin.* 2002;20(3):441-457, vii.

21. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2007;115(8):1039-1050.
22. Berger RM. Possibilities and impossibilities in the evaluation of pulmonary vascular disease in congenital heart defects. *Eur Heart J*. 2000;21(1):17-27.
23. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *Br Med J*. 1958;2(5099):755-762.
24. Kidd L, Driscoll DJ, Gersony WM, et al. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with ventricular septal defects. *Circulation*. 1993;87(2 Suppl):I38-51.
25. Roberts JD, Lang P, Bigatello LM, Vlahakes GJ, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in congenital heart disease. *Circulation*. 1993;87(2):447-453.
26. Cremona G, Higenbottam T. Role of prostacyclin in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1995;75(3):67A-71A.
27. Goldman AP, Delius RE, Deanfield JE, Macrae DJ. Nitric oxide is superior to prostacyclin for pulmonary hypertension after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(2):300-305; discussion 306.
28. Beghetti M, Habre W, Friedli B, Berner M. Continuous low dose inhaled nitric oxide for treatment of severe pulmonary hypertension after cardiac surgery in paediatric patients. *Br Heart J*. 1995;73(1):65-68.
29. Hopkins RA, Bull C, Haworth SG, de Leval MR, Stark J. Pulmonary hypertensive crises following surgery for congenital heart defects in young children. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1991;5(12):628-634.
30. van Albada ME, Berger RM. Pulmonary arterial hypertension in congenital cardiac disease--the need for refinement of the Evian-Venice classification. *Cardiol Young*. 2008;18(1):10-17.
31. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation*. 1999;99(9):1197-1208.

32. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest*. 1998;114(3):787-792.
33. Ivy DD, Griebel JL, Kinsella JP, Abman SH. Acute hemodynamic effects of pulsed delivery of low flow nasal nitric oxide in children with pulmonary hypertension. *J Pediatr*. 1998;133(3):453-456.
34. Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Kerstein D, Maislin G, Barst RJ. Outcomes in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2004;110(6):660-665.
35. Bush A, Busst CM, Shinebourne EA. The use of oxygen and prostacyclin as pulmonary vasodilators in congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 1985;9(3):267-274.
36. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation*. 1999;99(14):1858-1865.
37. Higenbottam TW, Butt AY, Dinh-Xaun AT, Takao M, Cremona G, Akamine S. Treatment of pulmonary hypertension with the continuous infusion of a prostacyclin analogue, iloprost. *Heart*. 1998;79(2):175-179.
38. Rimensberger PC, Spahr-Schopfer I, Berner M, et al. Inhaled nitric oxide versus aerosolized iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease: vasodilator capacity and cellular mechanisms. *Circulation*. 2001;103(4):544-548.
39. 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(4):372-382.
40. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(4):697-704.

41. Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J*. 2006;27(14):1737-1742.
42. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 1996;15(1 Pt 1):100-105.

3. OBJETIVOS:

Objetivo Principal:

- Descrever o perfil de apresentação clínica de crianças e adolescentes de 0 a 18 anos de idade, com cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar e hipertensão pulmonar, encaminhadas para correção cirúrgica no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG).

Objetivos Secundários:

- Determinar a prevalência de HAP nas crianças e adolescentes com cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar, com e sem síndrome genética, encaminhadas para correção cirúrgica no HC-UFMG, nos últimos 10 anos.
- Propor medidas preventivas para impedir a irreversibilidade da HAP nas crianças e adolescentes com cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar.

4. População e Métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal, observacional. Foram coletados dados de prontuários, dos últimos 10 anos, de crianças e adolescentes entre 0 a 18 anos de idade, da seguinte forma:

- Análise dos prontuários de pacientes com cardiopatia de *shunt*, com e sem HAP, encaminhados para cirurgia cardíaca, com indicação de correção do defeito, no Setor de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do HC-UFMG. Também foram estudados os prontuários das crianças e adolescentes que tiveram a cirurgia contra-indicada por apresentarem HAP irreversível secundária à cardiopatia de *shunt* e então encaminhadas para acompanhamento clínico nos Ambulatórios de Cardiologia Pediátrica e de Hipertensão Pulmonar do HC-UFMG.

4.1. Critérios de Inclusão

Foram incluídos nesta pesquisa crianças e adolescentes, entre 0 e 18 anos, avaliados nos últimos 10 anos, no Setor de Cardiologia Pediátrica do HC-UFMG:

- Com diagnóstico de hipertensão pulmonar irreversível secundária a cardiopatia de *shunt*, acompanhados nos Ambulatórios de Cardiologia Pediátrica e de Hipertensão Pulmonar.
- Pacientes com cardiopatia de *shunt*, sem e com hipertensão pulmonar, encaminhados para correção cirúrgica no HC-UFMG.

4.2. Critérios de não inclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes com HAP secundária a outras causas que não à cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar. Também foram excluídos os pacientes que apresentavam estenose pulmonar significativa em associação à cardiopatia congênita de *shunt*.

4.3. Análise Estatística

As informações coletadas foram inseridas no programa do *software* EpiInfo 7, para análise. Os dados obtidos disponibilizados em tabelas de frequência e percentagem para mais fácil visualização das diferentes variáveis estudadas. O teste do qui-quadrado com correção de Yates e o teste exato de Fisher foram utilizados para comparar os grupos com síndrome genética e hipertensão pulmonar e as cardiopatias congênitas com outras variáveis categóricas. O valor de significância considerado foi de $p < 0,05$.

4.4 Aspectos institucionais e éticos

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pela Câmara do Departamento de Pediatria da UFMG em 17 de maio de 2013; pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG em 14 de abril de 2014 – CAAE: 19314114.5.0000.5149.

Em anexo encontram-se as cópias do parecer do Departamento de Pediatria e COEP.

5. Resultados: Artigo Original

Hipertensão pulmonar irreversível secundária a cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar em crianças e adolescentes

Rezende, Gabriele Queiroz Monteiro¹; Maia, Margarida Maria da C. Smith²; Meira, Zilda Maria Alves³.

1. Especializanda em Cardiologia Pediátrica – UFMG
2. Prof^ª adjunta do Departamento de Clínica Médica da UFMG
3. Prof^ª associada (aposentada) do Departamento de Pediatria da UFMG

Resumo

Introdução: A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma doença vascular pulmonar progressiva caracterizada pela elevação da pressão média na artéria pulmonar, sendo maior ou igual a 25 mmHg em repouso. É decorrente de várias condições clínicas, sendo uma complicação comum das cardiopatias congênitas de hiperfluxo pulmonar, apresentando duas fases evolutivas: reversível e irreversível. A síndrome de Eisenmenger representa a fase irreversível e se assemelha à hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI). Entretanto, o prognóstico da síndrome de Eisenmenger é muito melhor quando comparado às outras formas de HAP, especialmente a HAPI. **Objetivo:** Este trabalho visa realizar uma análise descritiva do perfil dos pacientes com HAP decorrente de cardiopatias congênitas de hiperfluxo pulmonar, determinar a prevalência de HAP nas crianças e adolescentes com cardiopatia de hiperfluxo pulmonar, com e sem síndrome genética, e identificar os fatores envolvidos no seu desenvolvimento, bem como medidas de prevenção. **Pacientes e Método:** Trata-se de um estudo retrospectivo com análise de prontuários, dos últimos 10 anos, de 214 crianças e adolescentes entre 0 e 18 anos de idade, com diagnóstico de cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar, com e sem hipertensão arterial pulmonar, encaminhadas para correção cirúrgica no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Foi utilizado para a análise estatística o teste do qui-quadrado com correção de Yates e o teste exato de Fisher para comparar os grupos. Ficou estabelecido em 0,05 o nível de rejeição da hipótese de nulidade. **Resultados:** Foram estudados 214 pacientes com cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar e 28% destes apresentavam algum grau de hipertensão pulmonar. A síndrome de Eisenmenger foi identificada em oito pacientes, e a maioria destes apresentava associação com síndrome de Down. Foi visto que os pacientes com cardiopatia de *shunt* pós-tricuspídeo tiveram maior frequência de HAP que os com cardiopatia de *shunt* pré-tricuspídeo. **Conclusão:** Embora seja uma amostra pequena, os dados encontrados são os mesmos descritos na literatura. Diante da grande possibilidade do desenvolvimento da HAP nas crianças com cardiopatia congênita com *shunt* e, principalmente, naquelas com síndromes genéticas, a melhor prevenção consiste no diagnóstico e tratamento cirúrgico, na época adequada, das cardiopatias congênitas que cursam com hiperfluxo pulmonar, principalmente aquelas de *shunt* pós-tricuspídeo.

Palavras-chave: Cardiopatias congênitas de hiperfluxo pulmonar, hipertensão pulmonar, síndrome de Eisenmenger, síndrome de Down.

Abstract

Introduction: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive pulmonary vascular disease characterized by elevation of mean pulmonary artery pressure, being greater than or equal to 25 mmHg at rest. It can be caused by many diseases and is a common complication of congenital heart diseases with increased pulmonary blood flow, with two developmental stages: reversible and irreversible. The Eisenmenger syndrome is the irreversible stage and resembles the idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH). Although, the Eisenmenger syndrome's prognosis is much better when compared to other forms of PAH especially IPAH. **Objective:** This study aims to conduct a descriptive analysis of the patient's profile with PAH due to congenital heart disease with increased pulmonary blood flow; determine the prevalence of PAH in children and adolescents with pulmonary hyperflow heart disease, with and without genetic syndrome; identify the factors involved in development as well as prevention measures. **Patients and Methods:** We conduct a retrospective study of patient charts from the last 10 years including 214 children and adolescents between 0 and 18 years old, diagnosed with congenital heart disease with increased pulmonary blood flow, with and without pulmonary hypertension, referred for surgical correction at the Clinics' Hospital of the Federal University of Minas Gerais. Was used for the statistical analysis, the chi-square test with Yates correction and Fisher's exact test to compare the groups. Was set at 0.05 the level of rejection of the null hypothesis. **Results:** We studied 214 patients with congenital heart disease with *shunt* and 28% of them had some degree of pulmonary hypertension. Eisenmenger syndrome was identified in eight patients, and most of these had associated Down syndrome. It was found that patients with post-tricuspid shunt disease had higher frequency of PHA than those with pre-tricuspid shunt disease. **Conclusion:** Although a small sample, the findings are the same as described in the literature. Given the high possibility of the development of PAH in children with congenital heart disease with *shunt*, and especially those associated with genetic syndromes, the best prevention to PAH is the diagnosis and surgical treatment of every patient with congenital heart disease with increased pulmonary blood flow in due time, especially those with post-tricuspid *shunt*.

Introdução: A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma condição caracterizada pela elevação da pressão média na artéria pulmonar, sendo maior ou igual a 25 mmHg em repouso.^{1,2} Em condições fisiológicas, a pressão arterial pulmonar (PAP) média em repouso é de 14 ± 3 mmHg, com o limite superior da normalidade em torno de 20 mmHg.^{3,4} O valor da pressão arterial média durante o exercício, maior que 30 mmHg, não é consenso na definição de HAP. Pessoas saudáveis podem ter valores maiores que 30 mmHg, durante o exercício.²

A HAP é uma doença vascular pulmonar progressiva, cuja prevalência é estimada em 15 a 40 por um milhão de pessoas. Além de ser uma complicação comum de muitas cardiopatias congênitas, a HAP pode ser também de origem idiopática ou estar associada a uma variedade de condições clínicas, como doenças do colágeno, doenças hepáticas, cardiopatias congênitas, entre outras.^{5, 6, 7}

Sua classificação atual, realizada no 5º simpósio mundial em Nice, França, no ano de 2013, estabelece cinco grupos clínicos. No grupo 1 estão incluídas as formas idiopática, genética, associada a drogas, toxinas e a doenças como colagenoses, infecção pelo vírus da imunodeficiência, hipertensão portal, cardiopatia congênita e esquistossomose. A doença veno-oclusiva pulmonar e a hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido pertencem ao grupo 1' e 1'', respectivamente. Já no grupo 2 estão as doenças do coração esquerdo que levam à hipertensão pulmonar. No grupo 3 encontram-se as doenças pulmonares e/ou hipóxia e o grupo 4 inclui a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. O grupo 5 corresponde ao das doenças que levam à HAP por mecanismos incertos, multifatoriais.⁸

O aumento da pressão arterial pulmonar resulta em arteriopatia pulmonar, sobrecarga e disfunção ventricular direita. A HAP é uma doença das pequenas artérias pulmonares caracterizada por estreitamento vascular que acarreta um aumento progressivo da resistência vascular pulmonar (RVP). Dentre os mecanismos atribuídos à patogênese da HAP estão a vasoconstrição, a proliferação e o remodelamento vascular pulmonar. Ocorre uma disfunção endotelial caracterizada por diminuição da produção de vasodilatadores, como o óxido nítrico e prostaciclina e aumento do vasoconstritor endotelina.⁹

As alterações vasculares da HAP observadas nas cardiopatias congênitas de hiperfluxo seguem uma sequência progressiva de lesões, começando com hipertrofia da camada média, proliferação celular, fibrose da camada íntima, chegando a lesões mais avançadas de necrose fibrinóide e lesões plexiformes. Estas são as mesmas alterações observadas na HAPI.⁹

São múltiplos os fatores envolvidos na gênese da HAP e, provavelmente, um só fator ou uma única mutação genética não é suficiente para explicar os diversos tipos e formas de HAP. É necessário, portanto, a interação de vários estímulos para o desenvolvimento da doença.^{7,9}

A HAP, dependendo da sua causa e da fase evolutiva, pode ser decorrente de aumento do fluxo ou da resistência vascular pulmonar. No caso de hiperfluxo pulmonar temos as cardiopatias congênitas de *shunt*, na fase inicial, e na situação de aumento da RVP encontram-se a hipertensão arterial pulmonar idiopática, a síndrome de Eisenmenger, e a hipertensão venosa pulmonar. A HAPI e a síndrome de Eisenmenger configuram a fase irreversível da HAP.⁷

Logo, os pacientes com cardiopatia de *shunt* sistêmico-pulmonar, como comunicação interventricular (CIV), defeito do septo atrioventricular (DSAV), persistência do canal arterial (PCA), comunicação interatrial (CIA), apresentam risco de desenvolver doença vascular pulmonar avançada, por aumento do fluxo sanguíneo pulmonar e posterior aumento da resistência pulmonar em relação à sistêmica, ocasionando inversão do *shunt* sistêmico – pulmonar. Neste momento, estabelece-se o quadro irreversível da síndrome de Eisenmenger.

A probabilidade de a cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar desenvolver HAP depende de inúmeras variáveis, como tamanho e localização do *shunt*, tempo de exposição ao fluxo sanguíneo aumentado para os pulmões e a natureza do defeito subjacente. Pacientes com *shunt* pós tricuspídeo têm maior chance de desenvolver doença avançada do que aqueles com *shunt* pré tricuspídeo. É importante salientar que a resposta da vasculatura pulmonar a fluxos aumentados não ocorre de forma previsível, variando de paciente para paciente.¹⁰

A síndrome de Eisenmenger é uma doença multissistêmica, uma vez que diversos órgãos são afetados, como resultado de hipóxia crônica, eritrocitose e falência cardíaca. Complicações infecciosas como endocardite e abscesso cerebral não são raros.¹⁰

A dispneia é o sintoma mais comum nos pacientes com HAP.⁷ O quadro clínico da síndrome de Eisenmenger é variável e de início insidioso, cujos sintomas incluem intolerância a exercícios, fadiga e ocasionalmente dor torácica, tonteira e síncope, traduzindo mau prognóstico.

A resposta da vasculatura pulmonar a fluxos aumentados depende de inúmeros fatores e varia de indivíduo para indivíduo. Pacientes com trissomia do cromossomo 21 e outras cromossomopatias apresentam maior probabilidade de desenvolver a doença.¹⁰

O manejo dos pacientes requer uma equipe multidisciplinar.¹⁰ O tratamento consiste em medidas de suporte, com o objetivo de amenizar os sintomas, tratar ou prevenir complicações da cianose e anormalidades hematológicas, prevenir infecções e evitar a desidratação.^{5,11}

Novas drogas têm surgido como promessa de mudança na perspectiva de vida dos pacientes com Eisenmenger. Estes agentes atuam na vasculatura pulmonar com alto grau de seletividade.¹⁰ As novas drogas de administração oral foram desenvolvidas especificamente para receptores antagonistas de endotelina (bosentana) e inibidores da fosfodiesterase-5 (sildenafil). É importante enfatizar que não há estudos em longo prazo evidenciando a eficácia dessas novas drogas.¹⁰

Hoje, a síndrome de Eisenmenger é raramente vista nos países desenvolvidos, porém continua a ser relativamente comum nos países em desenvolvimento onde a cirurgia cardíaca em crianças ainda é pouco disponível. Felizmente, o prognóstico dos pacientes com Eisenmenger é muito melhor quando comparado com os de outras causas de hipertensão arterial pulmonar, como a forma idiopática.^{5,10}

O objetivo deste estudo foi fazer uma análise descritiva do perfil clínico dos pacientes com HAP decorrente de cardiopatias congênitas de hiperfluxo pulmonar e identificar os fatores associados ao seu desenvolvimento e determinar possíveis medidas para sua prevenção. Objetivou-se ainda determinar a prevalência de HAP nas crianças e adolescentes com cardiopatia de hiperfluxo pulmonar, com e sem síndrome genética,

encaminhadas para correção cirúrgica ao Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), nos últimos 10 anos.

Pacientes e Métodos: Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal, observacional. A amostra foi não probabilística e, de acordo com os critérios de inclusão, foram incluídos 214 pacientes com cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar, sem e com hipertensão pulmonar, encaminhados para correção cirúrgica no HC-UFMG. Foram excluídos os pacientes com HAP secundária a outras causas que não à cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar e aqueles pacientes que apresentavam estenose pulmonar significativa, em associação à cardiopatia congênita de *shunt*.

Foram coletados dados de prontuários, dos últimos 10 anos, de crianças e adolescentes entre 0 e 18 anos de idade, da seguinte forma:

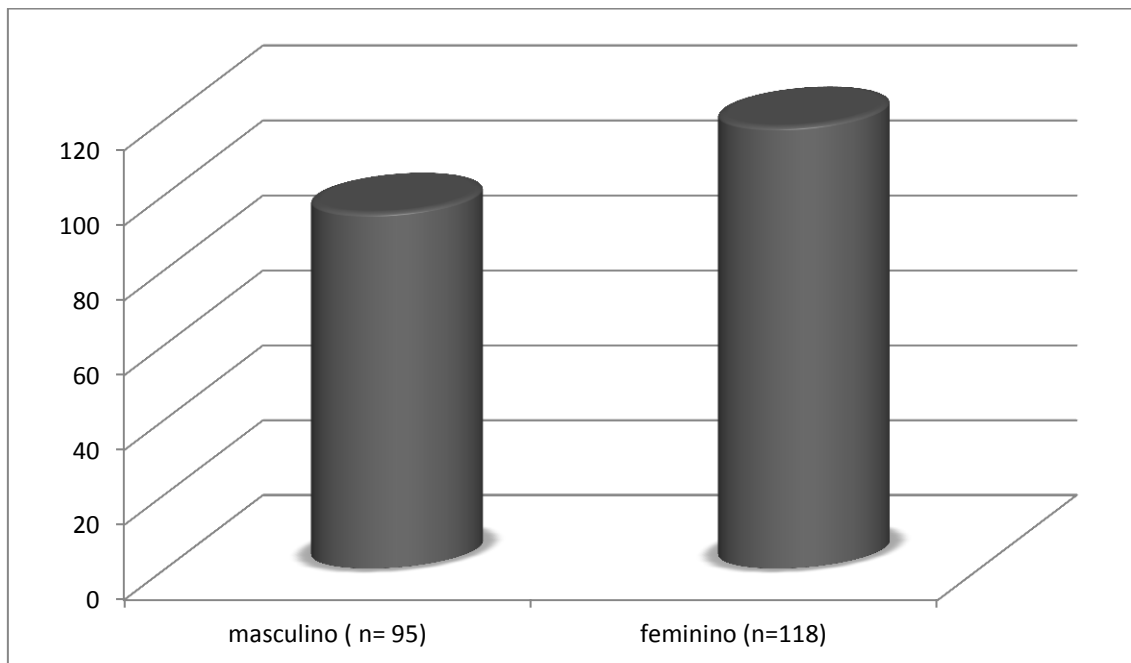
- Análise dos prontuários de pacientes com cardiopatia de *shunt*, com e sem HAP, encaminhados para cirurgia cardíaca, com indicação de correção do defeito, no Setor de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do HC-UFMG. Também foram estudados os prontuários das crianças e adolescentes que tiveram a cirurgia contra-indicada por apresentarem HAP irreversível secundária à cardiopatia de *shunt* e então encaminhadas para acompanhamento clínico nos Ambulatórios de Cardiologia Pediátrica e de Hipertensão Pulmonar do HC-UFMG.

Análise estatística: As informações coletadas foram inseridas no programa do *software* EpiInfo 7, para análise. Os dados obtidos disponibilizados em tabelas de frequência e percentagem para mais fácil visualização das diferentes variáveis estudadas. O teste do qui-quadrado com correção de Yates e o teste exato de Fisher foram utilizados para comparar os grupos com síndrome genética e hipertensão pulmonar e as cardiopatias congênitas com outras variáveis categóricas. O valor de significância considerado foi de $p < 0,05$.

Resultados: Foram incluídos 214 recém-nascidos, crianças e adolescentes, de 0 a 18 anos de idade, com diagnóstico de cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar, avaliados para correção cirúrgica da cardiopatia no HC-UFMG, no período de 2004 a 2014. Deste grupo, 60 (28%) pacientes tinham algum grau hipertensão arterial pulmonar e o procedimento cirúrgico foi contra-indicado em sete pacientes devido à hipertensão pulmonar grave constatada ao ecocardiograma Doppler transtorácico e/ou cateterismo cardíaco.

Quanto ao sexo, 118 pacientes (55,4%) eram femininos. Não houve informação, em relação ao sexo, em um dos casos. Dos pacientes que tiveram hipertensão pulmonar (n=60), 32 pacientes eram do sexo feminino (53,3%). O gráfico 1 demonstra a distribuição percentual de acordo com o sexo.

Gráfico 1 – Distribuição percentual de acordo com o sexo (n= 214)



Foi realizado estudo a respeito da sintomatologia dos pacientes com cardiopatia de hiperfluxo e demonstrou-se que a maioria, 138 pacientes (65%), era sintomática. Em dois casos não foi possível obter essa informação. Como demonstrado na tabela 1, o cansaço foi o sintoma mais prevalente em 61,6% dos pacientes. Cansaço, taquipneia, déficit de peso e cianose foram, em ordem decrescente, os sintomas mais comuns. O edema foi relatado em apenas três (1,4%) dos pacientes. Os sintomas classificados como *outros* foram: precordialgia (três pacientes), taquicardia (sete) e sudorese (um).

Tabela 1 - Caracterização dos sintomas em pacientes com cardiopatias de hiperfluxo pulmonar (n = 214)

Sintomas	Sim	Não	SI*
Cansaço	130 (61,61%)	81	3
Déficit de peso	45 (21,53%)	164	5
Edema	3 (1,43%)	206	5
Síncope	11 (5,26%)	198	5
Taquipnéia	73 (34,59%)	138	3
Episódios de infecções pulmonares	28 (13,27%)	183	3
Cianose	32 (15,23%)	178	4
Hepatomegalia	16 (7,58%)	195	3
Outros	11 (5,21%)	200	3

* SI: sem informação

Em relação aos sintomas dos pacientes com cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar que apresentavam HAP, o cansaço e a taquipnéia também foram os mais prevalentes, em 79% e 54%, respectivamente. A cianose foi o segundo sintoma mais prevalente entre os que tinham diagnóstico de síndrome de Eisenmenger, juntamente com a taquipnéia e presença de episódios de infecção pulmonar, como pneumonia (tabela 2).

Tabela 2 - Caracterização dos sintomas em pacientes com cardiopatia de *shunt* e hipertensão arterial pulmonar

Sintomas	HAP (n=60)	Síndrome de Eisenmenger (n=8)
Cansaço	47 (79,6%)	6 (75%)
Déficit de peso	17 (29,3%)	1 (12,5%)
Edema	0	0
Síncope	5 (8,6%)	1 (12,5%)
Taquipnéia	32 (54,2%)	3 (37,5%)
Episódios pulmonares	13 (22%)	3 (37,5%)
Cianose	16 (27,5%)	3 (37,5%)
Hepatomegalia	9 (15,2%)	0
Outros	3 (5,1%)	0

* HAP: Hipertensão arterial pulmonar

Em relação à história familiar de cardiopatia congênita e de HAP, a maioria dos pacientes não tinha história positiva. Entretanto, o número de casos sem informação no prontuário a respeito deste dado foi muito elevado, correspondendo a 31,3% na história familiar de cardiopatias congênitas e 32,7% na de HAP.

As cardiopatias congênitas de hiperfluxo pulmonar incluídas no grupo foram comunicação interatrial (CIA), comunicação interventricular (CIV), persistência do canal arterial (PCA), defeito do septo atrioventricular (DSAV) e outros. As cardiopatias classificadas como *outros* foram casos de associação de cardiopatias congênitas de hiperfluxo pulmonar, por exemplo: CIA com drenagem anômala parcial ou total de veias pulmonares; CIA e PCA; CIA e CIV; CIV, CIA e PCA; DSAV forma parcial e PCA. Aqueles que apresentaram associação entre DSAV forma total e PCA foram classificados no grupo de DSAV devido a elevada associação destas cardiopatias e o primeiro defeito ser o determinante do quadro clínico. A tabela 3 mostra a frequência de história familiar, síndromes e cardiopatias congênitas no estudo.

Tabela 3 – Caracterização dos pacientes com cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar (n= 214).

Variáveis	n	%
História familiar		
Cardiopatia congênita	20	13,60
Hipertensão arterial pulmonar	01	0,69
Associação com síndromes genéticas		
Sim	49	23,22
Nao	162	76,77
Cardiopatia congênita		
CIA	70	32,71
CIV	27	12,61
DSAV	28	13,08
PCA	54	25,23
Outros	35	16,35

CIA: comunicação interatrial; **PCA:** Persistência do canal arterial; **CIV:** comunicação interventricular; **DSAV:** Defeito do septo atrioventricular.

Foi constatado que dos 214 pacientes, 49 (23,2%) apresentavam síndrome genética. Na avaliação dos pacientes com cardiopatia congênita de hiperfluxo quanto à presença de síndrome genética e HAP, houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre os dois grupos (com e sem síndrome), conforme demonstrado na tabela 4. Ocorreu maior frequência de HAP nos pacientes com síndrome genética.

Tabela 4 - Avaliação dos pacientes com cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar quanto à presença de síndrome genética e hipertensão arterial pulmonar

Síndrome	HAP presente	HAP ausente	Total
Sim	31 (63,27%)	18 (36,73%)	49 (100%)
Não	29 (17,90%)	133 (82,10%)	162 (100%)
Total	60 (28,44%)	151 (71,56%)	211 (100%)

Qui-quadrado (χ^2): 0,0000...

Os pacientes com cardiopatias de *shunt* foram avaliados quanto à indicação cirúrgica. A tabela 5 apresenta a idade dos pacientes com cardiopatia de hiperfluxo pulmonar, com e sem HAP, no momento da indicação cirúrgica. Dos pacientes com cardiopatia de *shunt* que apresentavam HAP por provável hiperfluxo, 61,5% tiveram indicação cirúrgica no primeiro ano de vida. Já aqueles que não tinham HAP associada, o procedimento cirúrgico foi indicado mais tardiamente, com 61,6% dos pacientes submetidos à cirurgia com mais de três anos de idade.

Oito pacientes tiveram diagnóstico de HAP significativa (definida por *shunt* bidirecional através dos defeitos cardíacos ao Doppler ecocardiograma e/ou nos testes de vasorreatividade pulmonar) e a correção cirúrgica foi contraindicada em sete deles. A tabela 6 demonstra a idade dos pacientes com síndrome de Eisenmenger à época do diagnóstico de hipertensão pulmonar e observa-se que em metade dos pacientes o diagnóstico foi muito tardio.

Tabela 5- Porcentagem dos pacientes indicados para o procedimento cirúrgico, conforme a idade.

Idade	0-12 meses	13-24 meses	25-36 meses	>36 meses
HAP presente	32 (61,5%)	8 (15,4%)	2 (3,8%)	10 (19,2%)
HAP ausente	28 (18,1%)	18 (11,6%)	13 (8,4%)	95 (61,6%)

Tabela 6- Idade dos pacientes que evoluíram para a síndrome de Eisenmenger na primeira consulta e ao diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar

Casos Eisenmenger	Idade na primeira consulta	Idade do diagnóstico de HAP
EVSR	1 mês	7 meses
ASR	10 meses	10 meses
AAF	16 anos	16 anos
RASG	18 DV	3 meses
JGR	7 anos	7 anos
PMS	15 anos	15 anos
JSP	8 anos	9 anos
BVR	9 meses	9 meses

A tabela 7 demonstra a distribuição de frequência das cardiopatias quanto à indicação cirúrgica. Constatou-se que o DSAV (57%) foi a cardiopatia mais prevalente entre os sete casos nos quais a cirurgia foi contraindicada. Em nenhum paciente com comunicação interatrial e interventricular (isolada) o procedimento cirúrgico foi contraindicado.

Tabela 7 - Distribuição de frequência dos pacientes com cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar quanto à indicação de correção cirúrgica

Cardiopatia congênita	Cirurgia	
	Sim	Não
CIA	70 (100%)	0
CIV	27 (100%)	0
PCA	53 (98,14%)	1 (1,85%)
DSAV	24 (85,71%)	4 (14,28%)
Outros	33 (94,28%)	2 (5,71%)

CIA: comunicação interatrial; **PCA:** Persistência do canal arterial; **CIV:** comunicação interventricular; **DSAV:** Defeito do septo atrioventricular forma total.

Os pacientes com diagnóstico de HAP irreversível apresentavam em sua maioria síndrome genética. Dos oito casos, seis eram sindrômicos. Dentre os pacientes com síndromes, quatro tinham síndrome de Down, um cromossomopatia do 13 e um apresentava cromossomopatia do 15.

Na tabela 8 observa-se a associação de cada cardiopatia com síndrome e com HAP, não necessariamente significativa. Os pacientes com DSAV apresentaram maior frequência de associação com síndromes genéticas e hipertensão pulmonar. A comunicação interatrial foi a cardiopatia menos envolvida no desenvolvimento de HAP. Não havia informação quanto à presença de síndrome em três casos.

Tabela 8- Distribuição de frequência dos pacientes com cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar quanto à presença de síndrome genética e hipertensão arterial pulmonar

Cardiopatia Congênita	Síndrome	Síndrome	Hipertensão pulmonar	Hipertensão pulmonar
	SIM	NÃO	SIM	NÃO
CIA	4 (5,9%)	64 (94,1%)	8 (11,42%)	62 (88,57%)
CIV	5 (19,2%)	21 (80,7%)	9 (33,33%)	18 (66,66%)
PCA	10 (18,5%)	44 (81,5%)	9 (16,66%)	45 (83,33%)
DSAV	18 (64,3%)	10 (35,7%)	16 (57,14%)	12 (42,85%)
Outros	12 (34,3%)	23 (65,7%)	18 (51,42%)	17 (48,57%)

CIA: comunicação interatrial; **PCA:** Persistência do canal arterial; **CIV:** comunicação interventricular; **DSAV:** Defeito do septo atrioventricular.

Várias comparações foram realizadas entre a comunicação interatrial (lesão pré-tricuspídea) e as outras cardiopatias de *shunt* (pós-tricuspídea) em relação ao desenvolvimento de HAP (tabelas 9, 10, 11,12). Concluiu-se que a CIV, o DSAV e as cardiopatias classificadas como *outros* (associações de cardiopatia congênita) apresentaram maior tendência a desenvolver HAP em relação à CIA. Os resultados obtidos foram estatisticamente significantes ($p < 0,05$). Em relação à comparação entre PCA e CIA não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa.

Tabela 9 – Comparação entre os pacientes com CIA e CIV quanto ao desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar

Cardiopatía congénita	Hipertensão pulmonar presente	Hipertensão pulmonar ausente	Total
CIA	8 (11,43%)	62 (88,57%)	70 (100%)
CIV	9 (33,33%)	18 (66,67%)	27 (100%)
Total	17 (17,53%)	80 (82,47%)	97 (100%)

Qui-quadrado (χ^2): <0,05 // p: 0,016 (teste de fisher 2-tailed)

CIA: comunicação interatrial; CIV: comunicação interventricular.

Tabela 10 – Comparação entre os pacientes com CIA e PCA quanto ao desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar

Cardiopatía congénita	Hipertensão pulmonar presente	Hipertensão pulmonar ausente	Total
CIA	8 (11,43%)	62 (88,57%)	70 (100%)
PCA	9 (16,67%)	45 (83,33%)	54 (100%)
Total	17 (13,71%)	107 (86,29%)	124 (100%)

Qui-quadrado (χ^2): >0,05 // p: 0,43 (teste de fisher 2-tailed)

CIA: comunicação interatrial; PCA: Persistência do canal arterial.

Tabela 11 – Comparação entre os pacientes com CIA e DSAV quanto ao desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar

Cardiopatía congénita	Hipertensão pulmonar presente	Hipertensão pulmonar ausente	Total
CIA	8 (11,43%)	62 (88,57%)	70 (100%)
DSAV	16 (57,14%)	12 (42,86%)	28 (100%)
Total	24 (24,49%)	74 (75,51%)	98 (100%)

Qui-quadrado (χ^2): <0,05 // p: 0,0000068 (teste de fisher 2-tailed)

CIA: comunicação interatrial; DSAV: Defeito do septo atrioventricular.

Tabela 12 – Comparação entre os pacientes com CIA e outras cardiopatias quanto ao desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar

Cardiopatias congênitas	Hipertensão pulmonar presente	Hipertensão pulmonar ausente	Total
CIA	8 (11,43%)	62 (88,57%)	70 (100%)
Outros	18 (51,43%)	17 (48,57%)	35 (100%)
Total	26 (24,76%)	79 (75,24%)	105 (100%)

Qui-quadrado (χ^2): <0,05 // p: 0,000019 (teste de fisher 2-tailed)
CIA: comunicação interatrial

Discussão

Em nossa casuística, dos 214 pacientes com cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar, 28% apresentavam HAP. Conforme a literatura, cerca de um quarto dos pacientes com malformação cardíaca congênita desenvolve algum grau de HAP.^{5,12,13}

A HAP afeta mais mulheres que homens (1,7: 1) na forma familiar, porém apresenta incidência semelhante para ambos os sexos na casuística geral⁹, o que corrobora com os nossos achados - 53,3% dos pacientes com cardiopatia congênita e HAP eram do sexo feminino.

A sintomatologia foi estudada nos pacientes com cardiopatia congênita de *shunt* com e sem HAP e naqueles pacientes com diagnóstico de HAP irreversível (síndrome de Eisenmenger). No presente estudo, a dispneia foi o sintoma mais comum e a cianose foi o segundo sintoma mais prevalente nos pacientes com Eisenmenger. Em contrapartida, a síncope não foi um sintoma frequente. Segundo a literatura, a dispneia é o sintoma mais comumente relatado na HAP. A cianose é um sinal presente nos pacientes com doença vascular pulmonar avançada (síndrome de Eisenmenger) devido à presença de defeitos que permitem o “escape” do fluxo sanguíneo da direita para esquerda. Já na HAPI a cianose não é comumente encontrada, a não ser que haja um *shunt* sistêmico-pulmonar ou forame oval patente.^{7,9} Na nossa pesquisa a cianose foi relatada em 37,5% dos pacientes com Eisenmenger e em 15,2% dos pacientes que apresentavam cardiopatia congênita de *shunt*. A ausência de cianose em alguns pacientes com

Eisenmenger pode ser explicada pela dificuldade em se perceber este sinal clínico, uma vez que a percepção da cianose depende da saturação sistêmica, normalmente abaixo de 80%, e dos níveis de hemoglobina. Diante de um quadro de anemia, a cianose pode ser discreta ou até imperceptível. Já o relato de cianose nas cardiopatias congênitas de hiperfluxo pulmonar pode ser devido à vasoconstrição periférica ou até mesmo ao baixo débito cardíaco (nos casos muito graves) ¹⁴, mas mais provavelmente tratou-se de uma percepção equivocada da mãe, não correspondente com a saturação de O₂ do paciente. A síncope é um sintoma mais raro nos pacientes com Eisenmenger, pois a pressão nas câmaras direitas é aliviada pelos defeitos septais atrial, ventricular ou canal arterial patente. ⁷

Houve maior prevalência de hipertensão pulmonar nos pacientes com síndrome genética, principalmente com síndrome de Down, bem como é relatado na literatura. Foi observado que 23% das cardiopatias congênitas, no estudo, estavam associadas às síndromes genéticas e a maioria dos pacientes com diagnóstico de HAP irreversível também tinha associação com alguma síndrome. Dos oito casos de síndrome de Eisenmenger, seis eram sindrômicos, dentre os quais a síndrome de Down foi a mais prevalente. Segundo Krishna Kumar *et al* (2009), a trissomia do cromossomo 21 está frequentemente associada com alta probabilidade de desenvolvimento de doença vascular pulmonar. ^{10,15}

Segundo Gerald Simonneau *et al* (2013), ⁸ pacientes com sobrecarga de volume e pressão, que ocorrem nos *shunts* ventriculares e arteriais, apresentam maior risco de desenvolver HAP precoce que os pacientes com sobrecarga apenas de volume, como ocorre nos *shunts* atriais. Na nossa casuística, os pacientes com DSAV apresentaram maior frequência de associação com HAP. Por outro lado, a CIA foi a cardiopatia menos envolvida no desenvolvimento de HAP. Diante disto, várias comparações foram realizadas entre a CIA (lesão pré-tricuspidéa) e as outras cardiopatias de *shunt* (pós-tricuspidéa) em relação ao desenvolvimento de HAP. Concluiu-se que a CIV, o DSAV e as cardiopatias do grupo de *outros* (associações entre cardiopatias de *shunt*) apresentaram maior tendência a desenvolver HAP em relação à CIA, assim como é relatado na literatura. De acordo com Mirjan E. van Albada *et al* (2008), ¹¹ pacientes com *shunt* esquerdo-direito, não restritivo, a nível pós-tricuspidéa têm grande probabilidade de desenvolver doença vascular pulmonar progressiva e irreversível nos primeiros anos de vida, eventualmente progredindo para a síndrome de Eisenmenger.

São exemplos de lesões pós-tricuspídeas as CIV, os DSAV e os corações funcionalmente univentriculares. Lesões obstrutivas do lado direito, como a estenose pulmonar, de grau mais acentuado, associadas a estes defeitos, reduzem a pressão e fluxo pulmonar prevenindo ou retardando o desenvolvimento da doença vascular pulmonar.¹¹ Por este motivo, pacientes que apresentavam estenose pulmonar significativa associada à cardiopatia congênita de *shunt* foram excluídos do estudo. Já as lesões cardíacas com *shunt* esquerdo-direito ao nível pré-tricúspide poderão desenvolver doença vascular pulmonar, porém significativamente menos frequente que os *shunts* pós-tricúspide e irão se manifestar muito mais tardiamente. Se não tratados, apenas um décimo a um quinto dos pacientes com CIA hemodinamicamente importante irá desenvolver HAP, principalmente na terceira e quarta década de vida.^{10,11} Em relação à comparação entre a PCA e a CIA, realizada no estudo, não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa, provavelmente por ser uma amostra pequena.

Quanto ao tratamento cirúrgico dos pacientes com HAP associada à cardiopatia congênita de *shunt*, a literatura é muito clara ao definir que estes pacientes devem ser submetidos ao fechamento do defeito cardíaco o mais precocemente possível, antes que a doença vascular pulmonar progrida para um estágio avançado e irreversível.⁵ Por outro lado, se o fechamento cirúrgico ocorrer tardiamente, após início das lesões vasculares pulmonares avançadas, haverá progressão da doença ao invés de melhora.¹⁶ O momento ideal para o fechamento cirúrgico é um ponto delicado e difícil no manejo desses pacientes. Diante de crianças com diagnóstico tardio de HAP secundária à cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar, a definição quanto à reversibilidade do quadro de HAP é necessária. Durante muito tempo, estes pacientes foram considerados inoperáveis, porém, hoje é possível determinar a responsividade da resistência vascular pulmonar aos agentes vasodilatadores como o óxido nítrico e prostaciclina, além do oxigênio a 100%.⁷

Em nosso estudo, os pacientes com cardiopatias de *shunt* foram avaliados quanto à indicação cirúrgica. Foi visto que dos pacientes com cardiopatia de *shunt* que apresentavam HAP por hiperfluxo, 61,5% tiveram indicação cirúrgica no primeiro ano de vida. Já aqueles que não tinham HAP associada, o procedimento cirúrgico foi indicado mais tardiamente, com 61,6% dos pacientes submetidos à cirurgia com mais de três anos de idade. Oito pacientes tiveram diagnóstico de HAP significativa (definida por *shunt* bidirecional através dos defeitos cardíacos ao Doppler ecocardiograma e/ou

nos testes de vasorreatividade pulmonar) e a correção cirúrgica foi contraindicada em sete pacientes. Metade dos pacientes com Eisenmenger tiveram o diagnóstico da cardiopatia muito tardiamente e provavelmente esta foi a razão para o desenvolvimento da doença vascular avançada. A criança em que a cirurgia foi indicada apresentava uma cromossomopatia (cromossomo 13 em anel), CIA grande, CIV pequeno e PCA moderado. Desde o nascimento mantinha pressão pulmonar elevada, mas o fechamento do canal arterial foi indicado com 1 ano e 9 meses de vida, pois havia outras lesões de *shunt* para eventual escape, na provável manutenção de HAP grave. O diagnóstico de Eisenmenger foi estabelecido posteriormente, com o desenvolvimento progressivo de cianose por insaturação periférica de O₂.

Constatou-se que o DSAV (57%) foi a cardiopatia mais prevalente entre os sete casos nos quais a cirurgia foi contraindicada. De acordo com a literatura os pacientes com DSAV tendem a desenvolver precocemente elevada resistência vascular pulmonar, em torno de seis meses a um ano, podendo se tornar irreversível entre o primeiro e segundo ano de vida.⁹ Em nosso estudo, nenhum paciente com CIA e CIV isolado o procedimento cirúrgico foi contraindicado, apesar de que é relativamente comum a evolução para HAP em pacientes com comunicação interventricular não tratados. Entretanto, temos uma criança com síndrome de Eisenmenger na qual a CIV (lesão maior) provavelmente foi a responsável pelo desenvolvimento da doença vascular pulmonar avançada, apesar de o paciente apresentar também PCA. Este paciente foi classificado no grupo de *outros* (associação de cardiopatia). Assim, provavelmente, a grande CIV comporta-se como a forma total do DSAV.

Limitações: Esse estudo apresenta as limitações de um estudo retrospectivo que necessita da confiabilidade dos dados relatados em prontuário. Muitos dos dados necessários estavam incompletos ou não havia informação. Poucos foram os dados encontrados quanto à história familiar de cardiopatia congênita e de HAP e raramente havia dados completos a respeito do cateterismo cardíaco. Outra limitação se refere ao tamanho dos defeitos cardíacos que não foram devidamente preenchidos em prontuários.

Conclusão: Este trabalho permitiu avaliar as características clínicas dos pacientes com HAP associada à cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar, bem como demonstrar a

maior associação de HAP e síndromes genéticas. Embora seja uma amostra pequena, os dados encontrados são os mesmos descritos na literatura.

Diante da grande possibilidade do desenvolvimento da HAP nas cardiopatias congênitas de *shunt* e, principalmente, naquelas associadas a síndromes genéticas, o grande desafio do médico assistente é abordar o paciente no momento ideal, antes que ocorram as lesões irreversíveis na vasculatura pulmonar. Dessa forma, a prevenção consiste no diagnóstico e tratamento precoce das cardiopatias congênitas que cursam com fluxo sanguíneo aumentado para os pulmões.

Referências Bibliográficas:

1. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004;351(16):1655-1665.
2. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493-2537.
3. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S55-66.
4. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34(4):888-894.
5. Berger RM. Pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2009;19(4):311-314.
6. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30(1):104-109.
7. Rosenzweig EB, Barst RJ. Clinical management of patients with pulmonary hypertension. In: Moss AJ, *et al.* Heart disease in infants, children, and adolescents. Vol II. 7ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
8. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D34-41.
9. Lopes AAB, Santana MVT. Hipertensão arterial pulmonar. In: Crotti UA, Mattos SS, Pinto Júnior VC, Aiello VD. *Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular Pediátrica*. São Paulo: Roca; 2008.
10. Kumar RK, Sandoval J. Advanced pulmonary vascular disease: the Eisenmenger syndrome. *Cardiol Young*. 2009;19(6):622-626.

11. van Albada ME, Berger RM. Pulmonary arterial hypertension in congenital cardiac disease--the need for refinement of the Evian-Venice classification. *Cardiol Young*. 2008;18(1):10-17.
12. Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol*. 2007;120(2):198-204.
13. Engelfriet PM, Duffels MG, Möller T, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart*. 2007;93(6):682-687.
14. Mota C, Graciano F, Graciano R. A criança com distúrbio cardíaco. In: Leão E CE, Mota JAC, Viana MB. *Pediatria ambulatorial*. 4^a ed. Belo Horizonte: Coopmed; 2005.
15. van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation*. 2011;124(16):1755-1764.
16. Humpl T, Schulze-Neick I. Pulmonary vascular disease. In: Anderson RH, Baker JE, Penny D, Redington AN, Rigby ML, Wernovsky G. *Paediatric Cardiology*. third ed. London: Churchill Livingstone; 2010.

6. Considerações Finais

Neste trabalho dados semelhantes ao da literatura foram observados no que se refere ao perfil clínico dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar, assim como a sua associação com síndromes genéticas.

A partir dos dados obtidos, bem como os registrados na literatura internacional, nos permite enfatizar a importância do diagnóstico precoce das cardiopatias congênitas de *shunt*, uma vez que a hipertensão arterial pulmonar é uma complicação comum nesses pacientes. O momento ideal para a abordagem cirúrgica dos defeitos cardíacos é o grande desafio que os cardiologistas pediatras enfrentam. Difícil também é definir a operabilidade dos pacientes que já apresentam resistência vascular pulmonar elevada. Se o momento “ótimo” para a abordagem cirúrgica for perdido é possível que o paciente evolua para a doença vascular pulmonar obstrutiva, caracterizando a irreversibilidade da doença.

A avaliação do paciente com cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar e a indicação de correção cirúrgica destes defeitos deverá ser realizada pela análise conjunta de dados clínicos e de exames complementares:

- 1) Marcadores clínicos importantes:
 - Insuficiência cardíaca congestiva (ICC): piora progressiva dos sinais e sintomas de ICC (taquipnéia, hepatomegalia, dificuldade para ganhar peso), indicando queda progressiva da HAP do recém-nascido com a presença de grandes defeitos e hiperfluxo pulmonar significativo. Por outro lado, a melhora desses sintomas pode significar o desenvolvimento progressivo de HAP.
 - Fonese da 2ª bulha, grau de desdobramento: importantes dados para avaliar a evolução para HAP.
 - Variação da intensidade do sopro ou mesmo sua ausência, indicando a equalização de pressões sistêmica e pulmonar.
- 2) Eletrocardiograma: mudança de sobrecarga ventricular esquerda para biventricular ou ventricular direita predominante, por exemplo, no caso de pacientes com CIV, indicando a evolução para HAP significativa.

- 3) Radiografias de tórax: importante na avaliação das dimensões das câmaras cardíacas, circulação pulmonar e arco da artéria pulmonar. A redução do hiperfluxo pulmonar e abaulamento do tronco da artéria pulmonar (AP) também indicam evolução para HAP significativa.
- 4) Ecocardiograma Doppler: permite avaliar a velocidade e o gradiente dos *shunts* através dos defeitos septais e arteriais, tamanho das câmaras cardíacas que se correlaciona com ausência ou presença de repercussão hemodinâmica e presença de dilatação da artéria pulmonar sugerindo hiperfluxo pulmonar. É possível estimar a pressão sistólica em AP, pela insuficiência tricúspide, e a pressão diastólica em AP, pela insuficiência pulmonar. Em caso de hipertensão pulmonar importante o *shunt* através do defeito se torna bidirecional ou invertido (*shunt* pulmonar-sistêmico), observa-se hipertrofia do ventrículo direito e diminuição da complacência e do enchimento do ventrículo esquerdo (fase mais avançada).
- 5) Cateterismo cardíaco: é necessário para confirmar o diagnóstico de HAP e guiar o médico assistente à melhor conduta. Através do cateterismo é possível mensurar as pressões de enchimento do VE, pressão atrial direita, pressão e resistência de AP e débito cardíaco, bem como avaliar a responsividade da RVP ao teste de vasorreatividade pulmonar.

Atenção especial deve ser dada aos pacientes sindrômicos com cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar, em especial àqueles com síndrome de Down, que é a mais prevalente entre as crianças com cardiopatia congênita. A prevalência de cardiopatia congênita entre elas chega a 50%, sendo a mais frequente o defeito septal atrioventricular total, que ocasiona grande hiperfluxo pulmonar e hipertensão pulmonar precoce. As crianças com síndrome de Down podem demorar a apresentar queda na resistência vascular pulmonar ao nascimento e às vezes nem o faz. O diagnóstico da cardiopatia congênita poderá não ser realizado ao nascimento e, enquanto for mantido o padrão fetal de HAP, poderá não ser percebido sopro nem sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e o diagnóstico da cardiopatia congênita será realizado já numa fase tardia, de HAP irreversível. Logo, uma abordagem mais criteriosa, precoce e agressiva é necessária diante desses pacientes.

Embora a síndrome de Eisenmenger seja uma condição irreversível e sem cura, novas drogas têm surgido como opções terapêuticas e com resposta significativa em curto prazo e melhora da qualidade de vida dos pacientes. Há ainda a possibilidade de fechamento parcial do defeito cardíaco, através de um *patch* fenestrado, o que permite descomprimir o ventrículo direito e alentecer a progressão da doença vascular pulmonar obstrutiva. Além disso, o prognóstico destes pacientes é muito melhor quando comparado à forma idiopática da doença, apresentando uma sobrevida até a 4ª década ou mais.

7. ANEXOS:



**Unidade Funcional Pediatria
Hospital das Clínicas
Universidade Federal de Minas Gerais**

Belo Horizonte, 11 de março de 2014.

ANÁLISE DE PROJETOS DE PESQUISA

Título do Projeto:

“Hipertensão pulmonar irreversível secundária a cardiopatias congênitas de hiperfluxo pulmonar em crianças e adolescentes”

Pesquisador Responsável:

Professora Zilda Maria Alves Meira
Gabriele Queiroz Monteiro de Rezende
Margarida Smith Maia

Recomendações/restrições para o desenvolvimento da pesquisa:

Trata-se de estudo retrospectivo, observacional, de crianças e adolescentes com hipertensão pulmonar (HP) entre 5 e 15 anos de idade, acompanhados nos últimos 10 anos, nos ambulatórios Cardiologia Pediátrica e de Hipertensão Pulmonar do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Serão estudadas cerca de 20 pacientes em acompanhamento regular no Serviço. Serão coletados dados dos pacientes nos prontuários podendo haver necessidade de entrevista para coleta e/ou esclarecimento de alguns dados em falta nos prontuários. O objetivo é fazer uma análise descritiva do perfil dos pacientes com HP irreversível decorrente de cardiopatias congênitas de hiperfluxo pulmonar, determinar fatores envolvidos no seu desenvolvimento e determinar a prevalência da HP entre crianças com cardiopatia congênita sem síndrome genética e com Síndrome de Down.

O projeto respeita os aspectos éticos da pesquisa em humanos e possui Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em conformidade com o requerido pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição.

O projeto não prevê custos para a unidade Funcional da Pediatria.

Diante do exposto, somos pela aprovação do projeto,

Atenciosamente,


Cláudia González Cunha
Gerente da Unidade Funcional Pediatria

Claudia Gonzalez Cunha
Gerente da UF Pediatria
HC-UFMG

Belo Horizonte, segunda-feira, 10 de março de 2014.

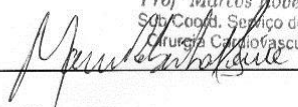
Parecer da Coordenação da Cardiologia

Parecer da Coordenação da Cardiologia sobre o projeto "Hipertensão pulmonar irreversível secundária a cardiopatias congênitas de hiperfluxo pulmonar em crianças e adolescentes", de interesse da Prof. Zilda Maria Alves Meira.

Trata-se de uma coorte histórica, através de revisão de prontuários do serviço de Cardiologia. Portanto, não há impacto no funcionamento rotineiro do Serviço. Consideramos que o projeto tem um potencial de contribuir para o conhecimento da assistência do Serviço, sem ônus ou exames adicionais na rotina de assistência dos pacientes.

Nosso parecer, no nosso âmbito, é pela aprovação do projeto.

Cordialmente,


Prof. Marcos Roberto de Sousa
Sub-Coord. Serviço de Cardiologia e
Cirurgia Cardiovascular HCUFMG

Marcos Sousa

Sub-coordenador do Serviço de Cardiologia do HC-UFMG

De acordo,

Andréia Portinho S. Ribeiro
Insc. 382444
GERENTE UF CLÍNICO CIRÚRGICA

Faculdade de Medicina da UFMG
Departamento de Pediatria

Parecer N. 30/2013

Título do Projeto: Hipertensão pulmonar irreversível secundária a cardiopatias congênitas de hiperfluxo pulmonar em crianças e adolescentes.

Pesquisadores:

Profa. Zilda Maria Alves Meira
Gabriele Queiroz Monteiro de Rezende
Margarida Smith Maia

Mérito:

Trata-se de estudo retrospectivo, observacional, de crianças e adolescentes com hipertensão pulmonar (HP) entre 1 e 15 anos de idade, acompanhadas nos últimos 10 anos nos ambulatórios de Cardiologia Pediátrica e de Hipertensão Pulmonar do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG). O objetivo é fazer uma análise descritiva do perfil dos pacientes com HP irreversível decorrente de cardiopatias congênitas de hiperfluxo pulmonar, determinar os fatores envolvidos no seu desenvolvimento e determinar a prevalência da HP entre crianças com cardiopatia de hiperfluxo pulmonar sem síndrome genética e crianças com síndrome de Down. O estudo será realizado através do levantamento de dados de prontuários, podendo haver necessidade de entrevista para coleta e/ou esclarecimento de alguns dados em falta nos prontuários. Serão estudados cerca de 20 pacientes.

Os benefícios do estudo incluem a determinação de fatores envolvidos no desenvolvimento da HP irreversível e traçar medidas preventivas para impedir a instalação da doença.


O projeto está bem detalhado na metodologia. Os critérios de inclusão e exclusão estão bem definidos, assim como a análise estatística e o cronograma de coleta de dados.

Os pesquisadores se comprometem a divulgar e tornar público os resultados do estudo.

Os riscos para os participantes foram considerados, apesar de mínimos, durante a entrevista, assim como a tentativa de minimizá-los. Foi garantido o sigilo dos dados. Os termos de consentimento para os participantes e para os responsáveis estão adequados, incluir apenas um para os pais de pacientes com mais de 13 anos que assinam em documentos separados. Este TCLE pode ser o mesmo usado para os pais/responsáveis de pacientes com menos de 7 anos.

Voto: Aprovado

APROVADO EM REUNIÃO DE
CÂMARA DEPARTAMENTAL
17/10/2013


Prof.ª Benedita Maria de Oliveira
Chefe do Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG



Universidade Federal de Minas Gerais

Hospital das Clínicas

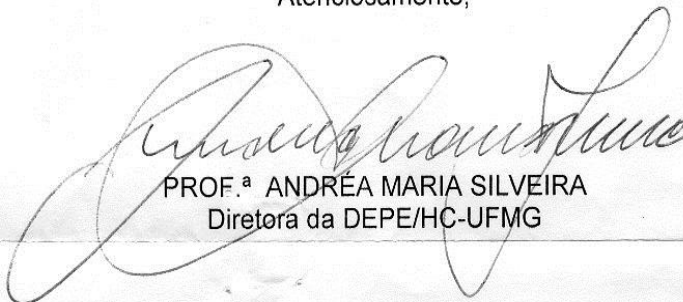
Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão

Belo Horizonte, 28 de abril de 2014.

PROCESSO: Nº 037/14 "HIPERTENSÃO PULMONAR IRREVERSÍVEL SECUNDÁRIA A CARDIOPATIAS CONGÊNITA DE HIPERFLUXO PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES"

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico-financeira de Projetos de Pesquisa do HC e a aprovação pelo COEP/UFMG em 14/04/2014, esta Diretoria aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional. Solicitamos enviar à DEPE **relatório** parcial ou final, após um ano.

Atenciosamente,



PROF.ª ANDRÉA MARIA SILVEIRA
Diretora da DEPE/HC-UFMG

Sr^a
Prof^a. Zilda Maria Alves Meira
Dpto. Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG



MEMORANDO

Belo Horizonte, 28 de abril de 2014.

DE: DEPE-HC/UFMG

PARA: Coordenação Administrativa/Arquivo SAME

PESQUISA DEPE

PROCESSO: 037/14 "HIPERTENSÃO PULMONAR IRREVERSIVEL SECUNDÁRIA A CARDIOPATIAS CONGÊNITA DE HIPERFLUXO PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES"

De ordem da Diretora de Ensino, Pesquisa e Extensão do HC/UFMG, a pesquisa citada de autoria da Prof.^a Zilda Maria Alves Meira, está aprovada nesta Diretoria, ficando autorizada a colaboradora, Gabriele Queiroz Monteiro de Rezende, a consultar prontuários para coleta de dados no SAME, com agendamento prévio.

Atenciosamente,


Elzi Cota Vilela

Secretária – Diretoria do HC/UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE - 19314114.5.0000.5149

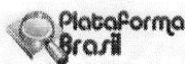
Interessado(a): **Profa. Zilda Maria Alves Meira**
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina- UFMG

DECISÃO

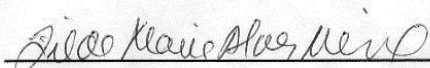
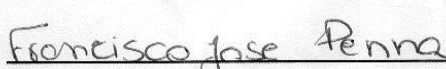
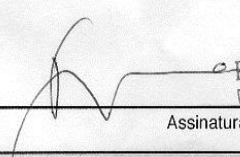
O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 14 de abril de 2014, o projeto de pesquisa intitulado "**Hipertensão pulmonar irreversível secundária a cardiopatias congênitas de hiperfluxo pulmonar em crianças e adolescentes**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG



FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: Hipertensão pulmonar irreversível secundária a cardiopatias congênitas de hiperfluxo pulmonar em crianças e adolescentes		2. Número de Participantes da Pesquisa: 20	
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: Zilda Maria Alves Meira			
6. CPF: 131.034.236-91	7. Endereço (Rua, n.º): ROQUETE MENDONÇA SAO JOSE BELO HORIZONTE MINAS GERAIS 31275030		
8. Nacionalidade: BRASILEIRO	9. Telefone: (31) 3441-0931	10. Outro Telefone:	11. Email: zilda.m.a.meira@gmail.com
12. Cargo:			
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.			
Data: <u>08 / 11 / 2013</u>		 Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
13. Nome: Universidade Federal de Minas Gerais	14. CNPJ: 17.217.985/0046-06	15. Unidade/Órgão: PRO REITORIA DE PESQUISA	
16. Telefone:	17. Outro Telefone:		
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.			
Responsável:			
	CPF:	<u>070.437.756-04</u>	
Cargo/Função:	<u>Diretor</u>		
Data:	<u>13 / 11 / 13</u>		
	 Assinatura		
Prof. Francisco José Penna Diretor da Faculdade de Medicina da UFMG Inscrição UFMG: 25199-2 Inscrição SIAPE: 6319506			
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Hipertensão pulmonar irreversível secundária a cardiopatias congênitas de hiperfluxo pulmonar em crianças e adolescentes

Pesquisador: Zilda Maria Alves Meira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 19314114.5.0000.5149

Instituição Proponente: PRO REITORIA DE PESQUISA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 614.408

Data da Relatoria: 24/04/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, transversal com crianças e adolescentes de 1 a 15 anos de idade, com hipertensão pulmonar (HP) irreversível secundária a cardiopatia de shunt, e acompanhados nos últimos 10 anos nos ambulatórios de Cardiologia Pediátrica e de Hipertensão Pulmonar do Hospital das Clínicas da UFMG, com menção 20 participantes. Será feita a consulta aos prontuários (com descrição das variáveis a serem pesquisadas) e, se necessário, será feita entrevista. Há descrição da análise estatística, cronograma adequado e custo de cento e vinte reais, com inanciamento próprio.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: "Determinar o perfil de apresentação clínica das crianças e adolescentes com cardiopatias congênitas de hiperfluxo pulmonar e HP irreversível".

Objetivos Secundários: "1. Determinar a prevalência de HP entre crianças e adolescentes de 1 a 15 anos de idade com cardiopatia congênita de hiperfluxo, atendidas nos Ambulatórios de Cardiologia Pediátrica e de Hipertensão pulmonar do HC-UFMG, nos últimos três anos. 2. Estudar os fatores envolvidos no desenvolvimento de HP nos pacientes com cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar. 3. Determinar a prevalência da HP nas crianças e adolescentes com cardiopatia congênita de hiperfluxo pulmonar com e

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 614.408

sem síndrome de Down".

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo as pesquisadoras, "No presente estudo serão obtidos dados através de consulta aos prontuários médicos e, se necessário, alguns dados serão obtidos durante o atendimento ambulatorial. Neste caso, poderá haver o desconforto relacionado à entrevista. Este risco será minimizado pelo tempo máximo de 10 minutos de duração da mesma. Vale ressaltar que o sigilo será preservado, cabendo todas as medidas para que os dados sejam analisados de forma estritamente confidencial". E quanto aos benefícios, o projeto permitirá "Conhecer o perfil das crianças e os fatores associados ao desenvolvimento de HP nos pacientes com cardiopatias de shunt" e permitirá a "determinação de medidas preventivas para a doença vascular pulmonar irreversível".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O quadro de HP apresenta uma incidência anual estimada entre 1 a 2 pessoas para cada 1000 habitantes por ano e pode apresentar prognóstico adverso. A pesquisa em questão resultará em conhecimento sobre este quadro em um ambulatório de referência, trazendo conhecimentos para sua prevenção.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Anexados o projeto de pesquisa também na versão word com o protocolo de coleta de dados, o TCLE, o parecer consubstanciado do Departamento de Pediatria e a folha de rosto devidamente preenchida e assinada. Há três TCLE com o mesmo texto, em forma de convite, com objetivo, métodos, risco, benefício e direitos; um direcionado ao participante e outro aos pais ou responsáveis. Porém, há um direcionado aos pais como TCLE, referindo ao seu filho ou sua filha e outro direcionado aos pais, porém intitulado "TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO". O terceiro texto foi corrigido o termo de assentimento. Há termo de assentimento para crianças e adolescentes porém a linguagem pode ser melhor adequada VIDE Doc anexado. Carta da unidade funcional (ou do serviço de cardiologia pediátrica) e registro na DEPE.

Recomendações:

A linguagem do termo de assentimento precisa ser melhor trabalhada vide doc anexado.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 614.408

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Observadas as modificações de linguagem somos pela aprovação do projeto "Hipertensão pulmonar irreversível secundária a cardiopatias congênitas de hiperfluxo pulmonar em crianças e adolescentes" da pesquisadora Zilda Maria Alves Meira

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado conforme parecer.

BELO HORIZONTE, 14 de Abril de 2014

Assinador por:

**Maria Teresa Marques Amaral
(Coordenador)**

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

8. APÊNDICE

Protocolo de Coleta de Dados: Hipertensão pulmonar irreversível secundária a cardiopatias congênitas de hiperfluxo pulmonar em crianças e adolescentes

I- Dados Pessoais

Nome: _____

Registro – HC: _____ Procedência: _____

Data de nascimento: _____

Sexo: 1- M 2- F

II- Caracterização Clínica

II. 1- Sintomas no primeiro atendimento: (progressão geométrica; dados aditivos)

- 1- Assintomático 2- Cansaço aos esforços 3- Déficit pômdero-estatural
 4- Edema 5- Síncope 6- Taquipnéia
 7- Episódios pulmonares 8- Cianose 9- Hepatomegalia
 10- Outro(s):

II. 2- História Familiar de cardiopatia congênita:

1- não 2- sim Quem? _____

II. 3- História Familiar de HAP:

1- não 2- sim Quem? _____

II. 4 – Síndrome Associada:

1- não 2- sim Qual? _____

III- Diagnóstico e Evolução

III.1 – Cardiopatia congênita de Hiperfluxo:

1- não 2- sim Qual? _____

III. 2 – Exame clínico:

III. 2.1 B2 hiperfonética: 1- não 2- sim 3- sem informação

III. 2.2 sopros: 1- não 2- sim Qual: ____ 3- sem informação

III. 3 – Raio- x de tórax:III. 3.1 Cardiomegalia: 1 - não 2- sim ICT: ___ 3- sem informaçãoIII. 3.2 Hiperfluxo: 1 - não 2- sim 3- sem informaçãoIII. 3.3 Abaulamento de TAP: 1 - não 2- sim 3- sem informação**III. 4 – ECG:**III. 4.1 SVE: 1 - não 2- sim ICT: ___ 3- sem informaçãoIII. 4.2 SBV: 1 - não 2- sim 3- sem informaçãoIII. 4.3 SVD com ou sem SAD: 1 - não 2- sim 3- sem informação**III. 5 - EcoDoppler:**III.5.1: ↑ VE 1 - não 2- sim ICT: ___ 3- sem informaçãoIII.5.2 ↑ AE 1 - não 2- sim 3- sem informaçãoIII.5.3 ↑ VD: 1 - não 2- sim 3- sem informação

Gradiente VD/AD: ___ mm PSAP estimada: _____

Diagnóstico da cardiopatia: _____

III. 6 - Cateterismo cardíaco:

PSAP: _____ mmHg

Qp/Qs: _____

Capilar pulmonar: _____

Prova de vasorreatividade pulmonar:

III. 6.1 responsivo: 1 - não 2- sim 3- sem informação

Método: _____

III. 7- Tratamento realizado: Cirurgia indicada:1- não 2- sim**III. 8: - Evolução do paciente com HP:**III. 8.1: Em tratamento: 1 - não 2- sim 3- sem informação

Medicamentos em uso: _____