

HIPERTENSÃO PULMONAR SECUNDÁRIA A CARDIOPATIAS CONGÊNITAS: ONDE ESTAMOS E ONDE PODEMOS CHEGAR

*PULMONARY HYPERTENSION SECONDARY TO CONGENITAL HEART DISEASE:
WHERE WE ARE AND WHERE WE CAN GO*

RESUMO

A prevalência da hipertensão pulmonar associada às cardiopatias congênitas (HAP-CCG) é estimada em 1,6-12,5 casos por um milhão de adultos, com 25-50% destes pacientes exibindo a forma mais séria da doença, a síndrome de Eisenmenger. Mais de 90% dos pacientes portadores de cardiopatias congênitas com comunicações simples entre as circulações sistêmica e pulmonar são submetidos à correção cirúrgica ou percutânea dos defeitos ainda na infância. Entretanto 5 a 10% dos pacientes portadores destes defeitos não apresentam esse padrão, mesmo na presença de comunicações não restritivas, com risco maior de complicações graves no pós-operatório, incluindo falência ventricular direita e óbito. A avaliação e o manejo clínico dos pacientes com HAP-CCG devem ser individualizadas devido à grande multiplicidade de situações. Envolve uma ampla faixa etária, com formas de apresentação muito distintas e diferentes problemas a serem equacionados. Ainda hoje a literatura é escassa no que diz respeito ao manejo medicamentoso, principalmente dentro da faixa etária pediátrica. As perspectivas futuras são na direção de expansão do conhecimento fisiopatológico, incluindo aspectos genéticos, com o objetivo de melhora progressiva tanto na avaliação precoce quanto na conduta terapêutica para esses pacientes.

Descritores: Cardiopatias congênitas; Hipertensão pulmonar; Síndrome de Eisenmenger; Diagnóstico; Tratamento.

ABSTRACT

The prevalence of pulmonary hypertension associated with congenital heart disease (PHT-CHD) is estimated at 1.6-12.5 cases per million adults, with 25%-50% of these presenting the most serious form of the disease: Eisenmenger's syndrome. More than 90% of patients with congenital heart disease with simple communications between the systemic and pulmonary circulations undergo surgical or percutaneous correction of the defects while still in infancy. However, 5% to 10% of patients with these defects do not present this same pattern, even in the presence of non-restrictive communications, with a higher risk of severe postoperative complications, including right ventricular failure and death. The evaluation and clinical management of patients with PHT-CHD should be individualized, due to the great multiplicity of situations. It involves a wide age range, with very distinct forms of presentation and different problems to be resolved. The literature still lacks studies on drug management, particularly in pediatric patients. The future prospects are towards the expansion of physio-pathological knowledge, including genetic aspects, with the aim of gradually improving both early evaluation and therapeutic conduct for these patients.

Descriptors: Heart Defects, Congenital; Hypertension, Pulmonary; Eisenmenger Complex; Diagnosis; Therapy.

Leína Zorzaneli¹
Antonio Augusto Lopes¹

1. Unidade Clínica de Cardiologia,
Pediátrica e Cardiopatias Congênitas
no Adulto do Instituto do Coração
(InCor) – HCFMUSP

Correspondência:
Prof. Dr. Antonio Augusto Lopes,
Instituto do Coração (InCor)
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44,
São Paulo, SP, Brasil.
CEP: 05403-000
aablopes@usp.br

INTRODUÇÃO E DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Cardiopatias congênitas ocorrem em 0,8-1% dos nascidos vivos¹. Cerca de 5% dos adultos com defeitos congênitos desenvolvem hipertensão arterial pulmonar (HAP-CCG)². A prevalência de HAP-CCG é estimada em 1,6-12,5 casos por um

milhão de adultos, com 25-50% destes pacientes exibindo a forma mais séria da doença, a síndrome de Eisenmenger³. Entre os adultos com HAP, 11,3% tem HAP-CCG, mas em crianças, cerca de metade dos casos de HAP tem como causa a cardiopatia congênita ou a fisiologia da síndrome de Eisenmenger⁴.

Embora na maior parte dos casos de HAP-CCg o diagnóstico seja feito em crianças, a distribuição da doença vem mudando ao longo dos últimos anos. A prevalência de cardiopatia congênita em adultos e adolescentes aumentou entre o período de 1985 e 2000, provavelmente devido à maior sobrevida dos pacientes pediátricos até a idade adulta^{1,5}.

Adultos com HAP-CCg tem um prognóstico melhor quando comparados com aqueles portadores de HAP idiopática⁶. A progressão da HAP idiopática é rápida e a sobrevida pode ser limitada a poucos anos após o diagnóstico, enquanto a progressão da HAP-CCg é mais lenta e os pacientes podem sobreviver por décadas após o diagnóstico⁷.

Vários defeitos cardíacos congênitos podem estar associados com HAP, e a história natural da HAP-CCg varia de acordo com o defeito relacionado. A probabilidade de desenvolver HAP também depende do tamanho e da localização do defeito. Mesmo em comunicações interatriais grandes (cardiopatia congênita simples, com localização pré-tricuspídea), formas graves de HAP são raras, enquanto a incidência em pacientes com comunicações interatriais do tipo seio venoso é de 15-20%. Em pacientes com grandes comunicações interventriculares ou grandes canais arteriais (defeitos pós-tricuspídeos) a incidência chega a 50-70% e próximo a 100% em adultos com *truncus arteriosus* ou transposição das grandes artérias com comunicação interventricular (cardiopatias complexas)⁵. O grau de comprometimento é maior e a sobrevida menor quanto mais complexo for o defeito⁸⁻¹⁰.

IMPLEMENTAÇÕES A PARTIR DO ÚLTIMO CONSENSO MUNDIAL

Como uma modificação da classificação passada de Dana Point¹¹, a classificação de hipertensão pulmonar (HP) realizada em Nice, na França, em 2013, destaca aspectos de desordens pediátricas, especialmente em relação às doenças na infância que estão sendo progressivamente mais encontradas por clínicos que tratam de adultos com HP. Crianças com HP que eram diagnosticadas entre o período neonatal até a adolescência estão atualmente sobrevivendo até a idade adulta; por esse motivo, uma classificação comum se fazia necessária para facilitar a transição da infância até a fase adulta. Como resultado, a Força Tarefa Pediátrica recomendou várias mudanças para serem implementadas no 5º Simpósio Mundial em Hipertensão Pulmonar (WSPH), em Nice. Apesar das mudanças, a classificação proposta em Nice permanece estruturada em cinco grupos, sendo a HAP o primeiro grupo.

A hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido foi mudada para uma subcategoria separada no grupo 1 para enfatizar aspectos únicos em relação ao seu início imediatamente após o nascimento, tempo de duração e estratégias terapêuticas. No grupo 2, doenças congênitas e adquiridas com obstrução da via de entrada e de saída do ventrículo esquerdo foram acrescentadas¹². Estas lesões incluem estenose de veias pulmonares, cor triatriatum, anel supravalvar mitral, estenose mitral, estenose subaórtica, estenose valvar aórtica e coarctação de aorta associada com aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. No grupo 3, doenças pulmonares em desenvolvimento

têm sido destacadas, devido ao reconhecimento do papel importante do crescimento vascular pulmonar anormal na patogênese da HP¹³. Hérnia diafragmática congênita e a displasia broncopulmonar têm merecido destaque devido a sua relativa frequência e ao papel crítico da HP na determinação da sobrevida e desfechos a longo prazo^{14,15}. O grupo 4 permaneceu inalterado, englobando casos de tromboembolismo crônico como causa de hipertensão pulmonar. No grupo 5, a HP segmentar foi adicionada. Como exemplo, pode-se citar a atresia pulmonar com comunicação interventricular e colaterais sistêmico pulmonares¹³.

A classificação de Nice também foi modificada em relação à HAP associada com cardiopatias congênitas. O tipo 1 inclui pacientes com síndrome de Eisenmenger com "shunt" direita-esquerda pela comunicação e dessaturação sistêmica. O tipo 2 inclui pacientes com cardiopatia congênita e doença vascular pulmonar hipertensiva com saturação normal em repouso. As comunicações podem ser tanto operáveis quanto inoperáveis, mas são caracterizadas por aumento da resistência vascular pulmonar (RVP). O tipo 3 inclui HAP coincidente com a presença de cardiopatia congênita, a qual inclui pequenos defeitos nos septos atrial ou ventricular; segue um curso semelhante ao da HAP idiopática. O tipo 4 inclui pacientes operados de defeitos congênitos de qualquer tipo, que desenvolveram doença vascular pulmonar hipertensiva¹³. A força tarefa também reconhece lesões nas quais a doença vascular pulmonar é provável, sem os critérios específicos para HP, portanto não incluídas na classificação clínica. Isto inclui pacientes com fisiologia univentricular que foram submetidos à cirurgia de Glenn bidirecional ou de Fontan¹⁶.

ASPECTOS ATUAIS DA FISIOPATOLOGIA E MANEJO

Todos os defeitos cardíacos congênitos com aumento do fluxo pulmonar tem uma propensão a desenvolver doença vascular pulmonar¹⁷. A probabilidade e a taxa de desenvolvimento de anormalidades vasculares são determinadas por um número de variáveis que inclui a magnitude do "shunt" esquerda-direita, a natureza do defeito e a duração da exposição do leito vascular pulmonar ao aumento de fluxo sanguíneo. Comunicações da esquerda para a direita ao nível dos ventrículos ou grandes artérias (pós-tricuspídeos) tem uma chance maior de desenvolver vasculopatia pulmonar quando comparados aos "shunts" a nível atrial (pré-tricuspídeos). Defeitos cardíacos cianogênicos com aumento do fluxo pulmonar são mais propensos a cursar com vasculopatia precoce, geralmente durante a infância¹⁸.

Um grande número de variáveis parece contribuir, mas são ainda pouco compreendidas. A resposta da vasculatura do pulmão a um aumento de fluxo sanguíneo não é uniforme entre os pacientes e não acontece de uma forma previsível. Parece haver um espectro no desenvolvimento da doença vascular pulmonar: de um lado, um grupo de pacientes com uma resistência vascular pulmonar elevada e lesões vasculares pulmonares oclusivas avançadas na infância e, do outro, adultos que permanecem operáveis, portadores de grandes comunicações com fluxo da esquerda para a direita. Condições como a trissomia do 21, deformidades torácicas e esqueléticas, e doenças parenquimatosas pul-

monares estão geralmente associadas com maior probabilidade de desenvolvimento de doença vascular pulmonar.

A exposição do pulmão ao aumento do fluxo sanguíneo resulta em alteração no tônus vascular dependente do endotélio e aumento do tônus vasomotor acompanhado por mudanças histológicas na parede do vaso^{17,18}. As alterações histológicas incluem extensão do músculo liso em artérias pulmonares periféricas, hipertrofia da camada média e formação de lesões dilatadas, como por exemplo, as lesões plexiformes. A perda da função de barreira do endotélio resultante de um aumento do fluxo e pressão, ativação do sistema da endotelina, redução da produção de prostaciclina e de óxido nítrico, aumento do *turnover* de serotonina e alteração na expressão dos canais de potássio têm sido implicados na patobiologia do remodelamento vascular na hipertensão arterial pulmonar de forma geral, e provavelmente ocorrem também nas doenças cardíacas congênitas¹⁸.

Mais de 90% dos pacientes portadores de cardiopatias congênitas com comunicações simples entre as circulações sistêmica e pulmonar (comunicação interatrial, comunicação interventricular ou persistência do canal arterial) são submetidos à correção cirúrgica ou percutânea dos defeitos ainda na infância, com base na avaliação clínica e em exames diagnósticos não invasivos¹⁹. Habitualmente essas crianças apresentam um padrão de circulação pulmonar hiperkinético, cursando com sinais de insuficiência cardíaca, congestão pulmonar e dispneia²⁰.

Entretanto 5 a 10% dos pacientes portadores destes defeitos não apresentam esse padrão, mesmo na presença de comunicações não restritivas. Estes pacientes necessitam de avaliação diagnóstica invasiva (cateterismo cardíaco) para melhor compreensão da hemodinâmica e decisão de conduta. A RVP encontrada habitualmente é maior que 3 Unidades Wood/m² (HAP-CCg), assumindo-se portanto que esses pacientes apresentam um resultado pelo menos moderadamente elevado. Mas mesmo antes dos dados hemodinâmicos serem obtidos, é possível identificar esse grupo de pacientes com base nos seguintes achados: idade (acima de um ou dois anos, dependendo do defeito cardíaco); tipo do defeito (lesões pós-tricuspidéas e as complexas apresentam maior risco); presença de anomalias associadas (por exemplo, alterações obstrutivas envolvendo a drenagem venosa pulmonar); fluxo bidirecional pelas comunicações, com períodos de queda na saturação sistêmica de oxigênio; ausência de sinais clínicos de insuficiência cardíaca; presença de síndromes extracardíacas (em particular a síndrome de Down). Pacientes que apresentam uma combinação desses fatores provavelmente tem aumento da pressão arterial pulmonar e da RVP, e necessitam de uma avaliação diagnóstica individualizada para um manejo adequado¹⁹. Este pequeno grupo de pacientes apresenta risco maior de complicações graves no pós-operatório (Figura 1), incluindo falência ventricular direita e óbito. Aqueles que sobrevivem ao procedimento cirúrgico ainda permanecem sob o risco de permanecer ou desenvolver HAP no pós-operatório, mesmo anos após o reparo do defeito cardíaco. Por esses motivos citados, é extremamente importante a decisão de qual paciente deve ser submetido à cirurgia, com riscos intra e pós-operatórios aceitáveis e menor desenvolvimento de doença vascular

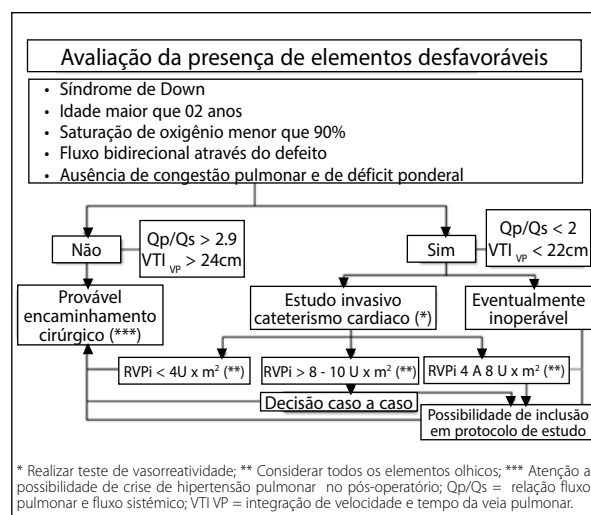


Figura 1. Algoritmo a ser considerado em pacientes candidatos ao tratamento cirúrgico de defeitos septais cardíacos, na suspeita de alterações vasculares pulmonares em progressão.

pulmonar em longo prazo. É sempre importante ressaltar que a resposta ao teste de vasorreatividade não pode ser usada para prever o prognóstico em cardiopatias congênitas com hipertensão pulmonar, como estabelecido no simpósio em Nice¹⁹.

Os objetivos do tratamento da HAP-CCg devem ser considerados para aqueles pacientes de baixo risco e para os com alto risco de óbito. Evidências clínicas de falência ventricular direita, progressão dos sintomas, classe funcional III e IV e níveis elevados de BNP são associados com um risco maior de óbito. Em crianças, dispneia também é associada com alto risco¹³. O prognóstico de crianças com HAP-CCg tem melhorado nas últimas décadas devido às novas drogas e estratégias terapêuticas mais agressivas. Entretanto, o uso destas novas medicações para HAP em crianças é baseado quase exclusivamente na experiência e dados dos estudos realizados em adultos¹³.

Até o presente momento, o manejo clínico compreende a prevenção da HAP em pacientes com cardiopatia congênita (através do reparo cirúrgico das comunicações, antes do desenvolvimento da doença vascular pulmonar) e o tratamento da HAP já existente (através de cirurgia ou tratamento medicamentoso). A única opção de cura para a doença em estágio avançado é o transplante⁵.

CRITÉRIOS PARA A CARACTERIZAÇÃO DE OPERABILIDADE EM PACIENTES COM POTENCIAL INDICAÇÃO PARA A CORREÇÃO DA CARDIOPATIA SUBJACENTE

Com o objetivo de se definir de forma adequada a anatomia cardíaca e o perfil da circulação cardiopulmonar em pacientes com suspeita de HAP-CCg, deve-se iniciar a avaliação clínica com uma anamnese e exame físico detalhados, além da solicitação de exames diagnósticos não invasivos como a radiografia de tórax (Figura 2), o eletrocardiograma e o ecocardiograma transtorácico²¹. Este último, além de fornecer estimativas de parâmetros hemodinâmicos

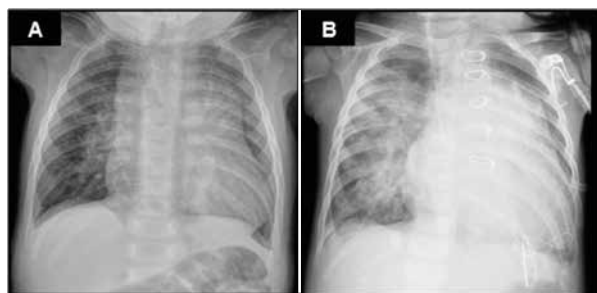


Figura 2. Radiografia torácica revelando situações hemodinâmicas pulmonares distintas no mesmo paciente: onze meses, grande janela aorto-pulmonar associada a comunicação interventricular não restritiva e comunicação interatrial. Dilatação acentuada do tronco pulmonar nas duas condições. A - aumento de fluxo sanguíneo e resistência vascular pulmonar; observa-se a expressiva vascularidade nos hilos pulmonares; B - vasodilatação pulmonar induzida por teste farmacológico; aspecto de congestão pulmonar com aumento de área cardíaca.

tais como medidas de pressões e fluxos, é essencial na definição de elementos anatômicos que são fundamentais para o estabelecimento das estratégias corretivas e predição de riscos (Figura 3).

Alguns fatores, quando presentes, são indicativos de risco para doença vascular pulmonar: apresentação tardia (em geral, crianças maiores que dois anos), ausência de congestão pulmonar, presença de síndromes associadas, comunicação com localização pós-tricuspídea, fluxo bidirecional através dos defeitos, queda na saturação sistêmica de oxigênio e a presença de anomalias complexas¹⁹. Pacientes que não apresentam somatória desses fatores são prováveis candidatos ao reparo do defeito com base apenas na avaliação não invasiva (recomendação/evidência: IC). Aqueles que apresentam alguns deles necessitarão de ferramentas diagnósticas mais sofisticadas, incluindo métodos invasivos, como o cateterismo cardíaco. E por fim, aqueles que se apresentam com todos os fatores mencionados, provavelmente serão considerados com inoperáveis, pelo menos em um primeiro momento¹⁹.

Para aqueles em que o cateterismo está indicado, é importante ressaltar que ainda hoje não existe um nível estabelecido de RVP que contraindique a cirurgia em pacientes com HAP-CCg. Em Nice, foi proposto como limite de RVP um valor de 4 Unidades Wood/m² para a consideração de cirurgia, e entre 4-8 Unidades Wood/m² como intervalo de risco, onde cada caso teria que ser discutido de forma individual (Figura 1)¹⁹.

A definição de fatores prognósticos indicativos de reversibilidade das lesões vasculares pulmonares requer estudos. Há procura cada vez maior por marcadores não invasivos. Um estudo que avaliou bases celulares e histológicas de gravidade na HAP-CCg encontrou associação de irreversibilidade com comprometimento do mecanismo de apoptose de células endoteliais e com a sinalização antiapoptótica de células inflamatórias perivasculares⁵.

SÍNDROME DE EISENMENGER

Uma vez que a RVP excede à sistêmica, ocorre inversão do fluxo esquerda-direita, tendo como consequência o desenvolvimento da síndrome de Eisenmenger. Esta síndrome representa a forma mais avançada da HAP-CCg e é caracte-

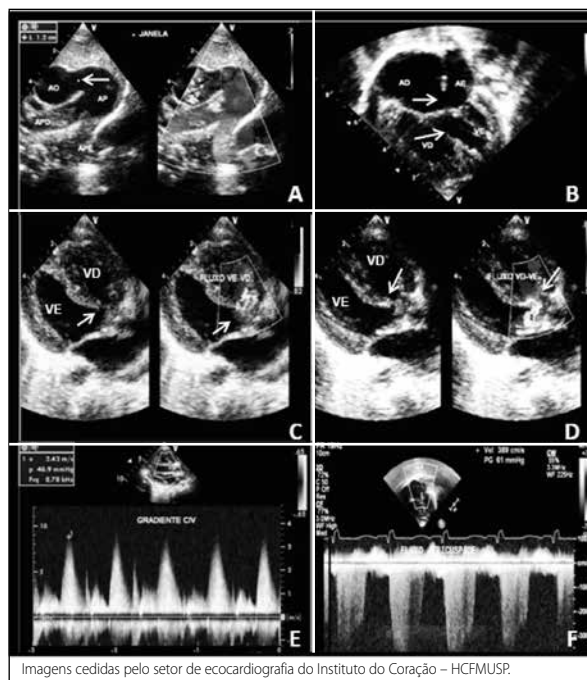


Figura 3. Imagens e parâmetros ecocardiográficos em anomalias de separação cardíaca e de grandes artérias. A: grande janela aorto-pulmonar (seta), no corte paraesternal, em criança de oito meses; B: defeito do septo atrioventricular forma total, com dilatação das câmaras direitas, no corte de apical quatro câmaras, em criança de nove meses (setas indicando comunicação interatrial tipo *ostium primum* e comunicação interventricular de via de entrada, respectivamente acima e abaixo da valva atrioventricular única); C e D: comunicação interventricular no corte paraesternal eixo longo (setas) em criança com dois anos e onze meses, apresentando fluxo bidirecional (de ventrículo esquerdo para o direito em C, e direito para esquerdo em D); E: Doppler evidenciando fluxo preferencial do ventrículo esquerdo para o direito, gradiente de 47 mmHg, em criança com dois anos, com comunicação interventricular; F: Doppler evidenciando a curva do refluxo tricúspide para avaliação da pressão sistólica do ventrículo direito (estimada em 71 mmHg), em criança com um ano e seis meses com grande comunicação interventricular. Ao: aorta. AP: artéria pulmonar. APD: artéria pulmonar direita. APE: artéria pulmonar esquerda. AD: átrio direito. AE: átrio esquerdo. VD: ventrículo direito. VE: ventrículo esquerdo. CIV: comunicação interventricular.

rizada pelo fluxo bidirecional ou direita-esquerda através das comunicações com cianose crônica²². Enquanto a síndrome de Eisenmenger é atualmente rara em países desenvolvidos, ela continua a ser comum na maioria dos países em desenvolvimento, onde a cirurgia cardíaca congênita não está disponível para uma grande parte das crianças. Felizmente, o prognóstico é melhor do que nas outras formas de HAP, incluindo a forma idiopática¹⁸.

A síndrome de Eisenmenger deveria ser vista como uma doença multi-sistêmica²³. Múltiplos sistemas orgânicos são afetados como resultado da hipóxia crônica, eritrocitose e insuficiência cardíaca. Complicações infecciosas tais como endocardite e abscesso cerebral são comuns. O sintoma mais encontrado é a intolerância ao exercício. Outros sintomas comuns incluem: dispneia, síncope, dor precordial, cianose e hemoptise.

Os sinais clínicos podem incluir cianose central, baqueteamento digital, edema periférico, impulsões sistólicas do VD à palpação, hiperfonese do componente pulmonar

da segunda bulha e um “clic” de ejeção pulmonar mais audível. Sopros de regurgitação valvar podem ser audíveis, porém aqueles decorrentes previamente do fluxo esquerda-direita através de comunicações a nível ventricular ou arterial geralmente desaparecem com o desenvolvimento da síndrome de Eisenmenger.

Cianose é comum nos pacientes com síndrome de Eisenmenger. O “shunt” direita-esquerda resulta em danos secundários à hipóxia e comprometimento de múltiplos órgãos. A cianose geralmente é acompanhada por policitemia secundária, visto que há um aumento na produção de células vermelhas como tentativa de compensar a hipoxemia. As complicações secundárias à cianose são: eventos isquêmicos, sangramentos, predisposição à trombose, manifestações hematológicas e infecciosas, disfunção hepática ou renal, acne, doenças esqueléticas, disfunção ventricular direita, arritmias e morte súbita.

Em comparação com a HAP idiopática, a hemodinâmica é geralmente mais favorável nos pacientes com síndrome de Eisenmenger. O débito cardíaco está preservado devido ao “shunt” direita-esquerda pelo defeito cardíaco. A mortalidade é maior nos pacientes com HAP idiopática. Entretanto, as complicações secundárias à hipoxemia, na síndrome de Eisenmenger, estão associadas com uma maior mortalidade.

Os objetivos da investigação diagnóstica são: 1) confirmar o diagnóstico de hipertensão pulmonar grave; 2) caracterizar corretamente as lesões cardíacas subjacentes;

3) excluir qualquer causa potencialmente reversível para a elevação da RVP e outras causas de hipóxia; 4) avaliar a extensão da disfunção de múltiplos órgãos; 5) obter uma estimativa objetiva da situação funcional e da função cardíaca.

Estes pacientes devem ser acompanhados por uma equipe multidisciplinar, por se tratar de uma doença multisistêmica. O acompanhamento deve ser feito por um cardiologista com conhecimento sobre cardiopatias congênitas. Consultas com eletrofisiologista, obstetra e ginecologista, nefrologista, pneumologista, hematologista, neurologista, ortopedista e gastroenterologista podem ser necessárias para muitos pacientes¹⁸. O objetivo final do tratamento deve ser a melhora da sobrevida e a possibilidade de realização das atividades habituais sem a necessidade de o paciente se autolimitar (Tabela 1).²⁴

Estilo de vida: intolerância ao exercício está presente na evolução dos pacientes com síndrome de Eisenmenger e o risco de desidratação deve ser considerado em regiões com clima tropical. Exposição a altitudes maiores que 2.500 metros deve ser evitada²⁵. Todos os pacientes são advertidos para evitar desidratação, exercício físico mais intenso e esforços isométricos exagerados, embora atividades aeróbicas de baixa intensidade sejam recomendadas⁶. Profilaxia para endocardite e cuidados com a higiene dentária são fundamentais. Imunização anual contra infecções pelo vírus da *influenza* e pneumococo deve ser considerada em regiões onde estas infecções são prevalentes.

Tabela 1. Itens fundamentais no manejo e seguimento de pacientes com Síndrome de Eisenmenger.

Aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos	Monitoramento e condutas	Justificativa	Recomendação/ evidência
Estilo de vida	Exercícios adequados e evitar desidratação	Prevenção da hiperviscosidade e complicações relacionadas	I/C
Contracepção / interrupção de gravidez	Orientação imperativa	Redução da mortalidade materna e fetal	I/B
Infecção	Vigilância e profilaxia Imunização para <i>Influenza</i> e <i>Pneumococo</i>	Prevenção de endocardite e abscesso cerebral	I/B
Síndrome de hiperviscosidade sanguínea	Nível e reserva de ferro e transportadores Reposição se necessário	Ferropenia associada à hiperviscosidade	I/C
Hemodiluição	Hemodiluição criteriosa e limitada ao controle de sintomas	Sangrias excessivas pioram o quadro	I/C
Anticoagulação	Controvérsia: * Varfarina somente se existe possibilidade de rígido controle * INR entre 2,0 - 2,5	Pacientes apresentam tanto risco de trombose quanto de sangramento	IIa/B
Terapia com oxigênio	Controvérsia	Melhora dos sintomas e da saturação de oxigênio	IIa/B
Novas terapias para pacientes sintomáticos em classe funcional III/IV	Capacidade física, qualidade de vida e função cardíaca	Efeitos comprovados sobre parâmetros hemodinâmicos, funcionais e sobrevida	I/B
Transplante pulmonar ou cardiopulmonar	Estimar a expectativa de sobrevida em dois anos	Indicação em pacientes com sobrevida em dois anos estimada abaixo de 50%	IIa/B
Drogas antiarrítmicas e implante de desfibriladores	Pesquisar arritmias mesmo no paciente sem queixa específica	A morte súbita é a segunda modalidade de desfecho fatal depois da falência ventricular	IIa/B

Gravidez e contracepção: a gravidez está associada com uma alta mortalidade materna e fetal^{26,27}. Os riscos de uma gravidez devem ser explicados às mulheres portadoras da síndrome de Eisenmenger tão logo o diagnóstico seja confirmado. A gravidez deve ser evitada. Interrupção precoce é recomendada. Monitoração cuidadosa e um seguimento especializado são recomendados em gravidez inevitável, em casos selecionados (recomendação / evidência: IC).

Hemodiluição: a “sangria” de rotina geralmente piora a deficiência de ferro e está associada com aumento do risco de acidente vascular cerebral e redução da tolerância ao exercício²⁸⁻³⁰. A hemodiluição deve ser reservada para o alívio dos sintomas decorrentes da hiperviscosidade, que ocorrem geralmente quando o hematócrito excede 65% (visão turva, cefaleia, artralgia, tontura e piora da dispneia). Deve ser realizada mediante retirada de 250 a 500 ml de sangue, com uma reposição adequada de substitutos do plasma. Monitorização cuidadosa em relação à deficiência de ferro é essencial, e a suplementação deve ser considerada quando necessária. Hemodiluições de repetição devem ser evitadas (recomendação/evidência: IB).

Anticoagulação: a realização de rotina, em pacientes com síndrome de Eisenmenger é controversa. Hiperviscosidade significativa, tomografia de tórax alterada sugerindo trombose arterial pulmonar e *flutter* ou fibrilação atrial crônicas são achados que podem indicar a necessidade de anticoagulação. Entretanto, a anticoagulação crônica deve ser evitada se a monitorização adequada não é possível (recomendação / evidência: IIbC).

Terapia com oxigênio: o uso rotineiro da terapia de longa duração com oxigênio não tem base para recomendação. Entretanto, pacientes selecionados, com doença pulmonar associada podem se beneficiar com o uso de oxigênio.

Tratamento farmacológico: as terapias disponíveis atualmente para a hipertensão pulmonar têm sido avaliadas principalmente em pacientes com a forma idiopática, ou no contexto de doenças do tecido conectivo, ou uso de anorexígenos. Extrapolar os achados para as outras formas da doença, exige cautela.

O tratamento medicamentoso envolve ações direcionadas para a doença alvo, isto é, estratégias que visam os mecanismos patológicos que levam à HAP. Embora já exista um grande número de estudos direcionados ao tratamento da HAP idiopática, na HAP-CCg, as bases para a terapia medicamentosa encontram-se em estágios bem menos avançados.

A prostaciclina-sintase está reduzida em pacientes com HAP resultando em produção inadequada de prostaglandina I₂ (um vasodilatador com efeitos antiproliferativos); os análogos da prostaciclina (epoprostenol, trepostinil e iloprost) tem sido um tradicional pilar no tratamento da HAP. Existem poucos dados para o uso na HAP-CCg, mas os benefícios parecem ser semelhantes. Entretanto, a apresentação para uso endovenoso destas drogas é um inconveniente, devido a um maior risco de infecção.

Inibidores da fosfodiesterase tipo-5, tais como o sildenafil e tadalafil, inibem a hidrólise do vasodilatador monofosfato de guanosina cíclico, o qual induz vasodi-

lação na HAP, embora os dados sobre sua eficácia na HAP-CCg sejam limitados.

A endotelina é um mediador que leva a fibrose, hipertrofia vascular, proliferação de células musculares lisas e vasoconstrição. Tem papel importante na fisiopatologia da HAP, e correlaciona-se com a gravidade da doença e prognóstico^{31,32}. Consequentemente, antagonistas de receptores da endotelina, como bosentan e ambrisentan, tem sido foco de pesquisas na HAP. Destes, o bosentan tem o mais forte conjunto de dados de suporte para terapia da HAP-CCg, entre todas as disponíveis. O bosentan pode ser usado em pacientes com síndrome de Eisenmenger em classe funcional III para melhorar a capacidade ao exercício e a hemodinâmica.

Os benefícios em longo prazo de quaisquer drogas nesta síndrome devem ser avaliados com base em longo período de seguimento (recomendação/evidência: IB).

Transplante: O transplante, seja cardiopulmonar ou pulmonar associado a cirurgia cardíaca corretiva, é a única opção potencial de cura para a HAP-CCg. Seria uma opção para a resolução do problema. Entretanto, a sobrevida em 10 anos após o transplante cardiopulmonar é de aproximadamente 30-40%, considerada baixa quando comparada com a história natural dos pacientes portadores da síndrome de Eisenmenger, tornando ainda mais difícil a decisão do momento ideal para a indicação do transplante³. Está indicado para pacientes em situação crítica, com expectativa de sobrevida em dois anos inferior a 50%.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação e o manejo clínico dos pacientes com HAP-CCg devem ser individualizadas devido à grande multiplicidade de situações. Envolve uma ampla faixa etária, com formas de apresentação muito distintas e diferentes problemas a serem equacionados. De um lado, crianças pequenas com diferentes formas de apresentação clínica, onde devemos decidir sobre a indicação cirúrgica. Do outro, adolescentes e adultos com doença avançada, fora de perspectiva cirúrgica, onde devemos decidir sobre a melhor estratégia de tratamento e seguimento³³. Ainda hoje a literatura é escassa no que diz respeito ao manejo medicamentoso, principalmente dentro da faixa etária pediátrica, onde a maior parte das prescrições é feita sem base de evidência. Mesmo em adultos, ainda existem poucos estudos randomizados específicos para pacientes portadores da síndrome de Eisenmenger. As perspectivas futuras são na direção de expansão do conhecimento fisiopatológico, incluindo aspectos genéticos, com o objetivo de melhora progressiva tanto na avaliação precoce quanto na conduta terapêutica para esses pacientes. Espera-se que fundamentada em uma maior base de evidências, a HAP-CCg possa vir a ser classificada de forma mais racional entre as outras etiologias da HAP, devido às suas formas de apresentação tão diversas.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIA

1. Kaemmerer H, Hess J. Erwachsene Patienten mit angeborenen Herzfehlern: Gegenwart und Zukunft [Adult patients with congenital heart abnormalities: present and future]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2005;130:97-101.
2. Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, van Loon RL, Hoendermis E, Vriend JW, *et al.* Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol.* 2007;120:198-204.
3. Galie N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, *et al.* Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs.* 2008;68:1049-66.
4. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, *et al.* Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1023-30.
5. Gatzoulis MA, Alonso-Gonzalez R, Beghetti M. Pulmonary arterial hypertension in paediatric and adult patients with congenital heart disease. *Eur Respir Rev* 2009;18(113):154-61.
6. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, *et al.* Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004;126(1 Suppl):78S-92S.
7. Dimopoulos K, Giannakoulas G, Wort SJ, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease: distinct differences from other causes of pulmonary arterial hypertension and management implications. *Curr Opin Cardiol.* 2008; 23:545-54.
8. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation.* 2005;112:828-35.
9. Engelfriet PM, Duffels MG, Moller T, Boersma E, Tijssen JG, Thaulow E. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart.* 2007;93:682-7.
10. Engelfriet P, Boersma E, Oechslin E, Tijssen J, Gatzoulis MA, Thilén U. The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5 year follow-up period. The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2005;26:2325-33.
11. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S43-54.
12. Adatia I, Kulik T, Mullen M. Pulmonary venous hypertension or pulmonary hypertension due to left heart disease. *Prog Pediatr Cardiol.* 2009;27:35-42.
13. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RM, Bonnet D, Fleming TR, *et al.* Pediatric Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D117-26.
14. Mourani PM, Abman SH. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond. *Curr Opin Pediatr.* 2013;25:329-37.
15. Thebaud B, Tibboel D. Pulmonary hypertension associated with congenital diaphragmatic hernia. *Cardiol Young.* 2009;19 Suppl 1:49-53.
16. Cerro MJ, Abman S, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, Hari Krishnan S, *et al.* A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ.* 2011;1:286-98.
17. Granton JT, Rabinovitch M. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease. *Cardiol Clin.* 2002;20:441-57.
18. Kumar RK, Sandoval J. Advanced pulmonary vascular disease: the Eisenmenger syndrome. *Cardiol Young.* 2009;19(E-Suppl.1):39-44.
19. Lopes AA, Barst RJ, Haworth SG, Rabinovitch M, Al Dabbagh M, Del Cerro MJ, *et al.* Repair of congenital heart disease with associated pulmonary hypertension in children: where are the minimal investigative procedures? Consensus statement from the Congenital Heart Disease and Pediatric Task Forces, Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI). *Pulm Circ.* 2014;4(2):330-41.
20. Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, *et al.* Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: the Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25:2243-78.
21. Suesawalak M, Cleary JP, Chang AC. Advances in diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension in neonates and children with congenital heart disease. *World J Pediatr.* 2010;6:13-31.
22. Beghetti M, Galie N. Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:733-40.
23. Perloff JK, Rosove MH, Sietsema KE, *et al.* Cyanotic congenital heart disease: A multisystem disorder. In: Perloff JK, Chil JS (eds). *Congenital Heart Disease in Adults.* WB Saunders Company. A division of Harcourt Brace & Company. Philadelphia: Penn;1988. p.199-226.
24. Lopes A, Alnajashi K. Saudi Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Ann Thorac Med.* 2014;9(Suppl 1):S21-5.
25. Penalosa D, Arias-Stella J. The Heart and Pulmonary Circulation at High Altitudes: Healthy Highlanders and Chronic Mountain Sickness. *Circulation.* 2007;115:1132-46.
26. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation.* 2007;115:1039-50.
27. Yentis SM, Steer PJ, Plaat F. Eisenmenger's syndrome in pregnancy: maternal and fetal mortality in the 1990s. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105:921-2.
28. Perloff JK, Marelli AJ, Miner PD. Risk of stroke in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation.* 1993;87:1954-9.
29. Perloff JK, Rosove MH, Child JS, Wright GB. Adults with cyanotic congenital heart disease: hematologic management. *Ann Int Med.* 1988;109:406-13.
30. Broberg CS, Bax BE, Okonko DO, Rampling MW, Bayne S, Harries C, *et al.* Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:356-65.
31. Rubens C, Ewert R, Halank M, Wensel R, Orzechowski HD, Schultheiss HP, *et al.* Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlate with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest.* 2001;120:1562-9.
32. Collados MT, Velázquez B, Borbolla JR, Sandoval J, Massó F, Montañó LF, *et al.* Endothelin-1 and functional tissue factor: a possible relationship with severity in primary pulmonary hypertension. *Heart Vessels.* 2003;18:12-7.
33. Dimopoulos K, Peset A, Gatzoulis MA. Evaluating operability in adults with congenital heart disease and the role of pretreatment with targeted pulmonary arterial hypertension therapy. *Int J Cardiol.* 2008;129:163-71.