

# NORMA

## DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE



NÚMERO: 013/2012

DATA: 16/12/2012

**ASSUNTO:** Avaliação e Tratamento da Hipertensão Pulmonar Primária e Secundária em Idade Pediátrica

**PALAVRAS-CHAVE:** Hipertensão Pulmonar

**PARA:** Médicos do Sistema Nacional de Saúde

**CONTACTOS:** Departamento da Qualidade na Saúde ([dqs@dgs.pt](mailto:dqs@dgs.pt))

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, a Direção-Geral da Saúde, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte:

### I – NORMA

1. O diagnóstico de hipertensão pulmonar (HP) é estabelecido por cateterismo cardíaco e definido como uma pressão arterial média na artéria pulmonar igual ou superior a 25mmHg (Anexo II, Quadro 1). No recém-nascido e no lactente define-se HP como o rácio entre pressão sistólica pulmonar e sistémica superior a 0,4 (*Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I*).
2. A avaliação do doente com HP deve seguir o algoritmo de diagnóstico definido no Anexo I (Algoritmo I: diagnóstico), permitindo classificar a HP em grupos com diferentes etiologias (Classificação de Danna Point – Anexo II, Quadro 2) a que correspondem distintas abordagens terapêuticas (*Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa*).
3. Nos grupos 2 a 5 da classificação de Danna Point o tratamento é dirigido à doença de base. A terapêutica específica da HP com vasodilatadores é reservada aos doentes do grupo 1 – hipertensão arterial pulmonar (HAP), com índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) superior ou igual a 3 Unidades Wood (UW).m<sup>2</sup> e pressão de encravamento pulmonar (PEP) inferior ou igual a 15 mmHg (*Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I*).
4. Nas crianças com cardiopatia congénita (CC), *shunt* esquerdo-direito e pressão arterial pulmonar elevada, o tratamento de eleição é a reparação cirúrgica precoce da cardiopatia e não o tratamento com vasodilatadores pulmonares específicos (*Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I*).
5. A abordagem da HAP inclui a estratificação da gravidade, tendo em conta um painel de dados obtidos através da avaliação clínica, testes de exercício, marcadores bioquímicos, ecocardiográficos e hemodinâmicos (Anexo I, Algoritmo I: Diagnóstico) (*Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I*).
6. Está recomendada uma estratégia terapêutica por objetivos nos doentes com HAP (*Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I*). O tratamento da HAP (Anexo I, Algoritmo II: Terapêutica) inclui medidas gerais, medidas de suporte e uma escalada terapêutica com a utilização de diferentes fármacos e intervenções - tabelas 1,2,3 e 4.

Tabela 1 - Recomendações para medidas gerais

Recomendações para medidas gerais		
	Grau de recomendação	Nível de evidência
Está recomendada a vacinação anual anti influenza e antipneumocócica aos doentes com HAP	I	C
Está recomendado a profilaxia da infeção por vírus sincicial respiratório nas crianças com HAP e idade < 2 anos com palivizumab	I	C
É recomendado que doentes com HAP evitem a gravidez	I	C
Deve ser considerada reabilitação física sob supervisão nos doentes com HAP sem atividade física	II a	B
Deve ser considerado o apoio psicossocial a doentes com HAP	II a	C
Nos doentes em classe funcional III e IV e naqueles cuja pressão parcial de O <sub>2</sub> (PaO <sub>2</sub> ) no sangue arterial seja constantemente inferior a 8kPa (60mmHg) deve ser considerada a administração suplementar de O <sub>2</sub> , nomeadamente em viagens aéreas	II a	C
A anestesia epidural deve ser utilizada preferencialmente em detrimento da anestesia geral em cirurgias eletivas	II a	C
Não é aconselhável atividade física excessiva que provoque mal-estar aos doentes com HAP	II a	C
Está recomendado preservar o equilíbrio hidroeletrólítico e evitar a desidratação	II a	C
Está recomendado o tratamento agressivo das infeções respiratórias	II a	C
A anemia ferripriva deve ser tratada com suplementos de ferro	II a	C

Tabela 2 - Recomendações para a terapêutica de suporte

Recomendações para a terapêutica de suporte		
	Grau de recomendação	Nível de evidência
A terapêutica com diuréticos está indicada em doentes com HAP com sinais de falência do ventrículo direito e retenção de fluidos	I	C
A oxigenoterapia de longa duração deve ser considerada nos casos em que produz um aumento consistente da saturação arterial de oxigénio e reduz a sintomatologia	I	C
A terapêutica com digoxina pode ser considerada em doentes com HAP que desenvolvem taquiarritmias auriculares para diminuir a frequência ventricular	II b	C
A anticoagulação oral com varfarina (INR recomendado entre 1,5 e 2,5) está indicada na HAP	I	C
Nos doentes com HAP associada a shunts cardíacos congénitos a utilização de oxigenoterapia suplementar deve ser considerada nos casos em que produz um aumento consistente de saturação arterial de oxigénio e reduz a sintomatologia	II a	C
Nos doentes com HAP associada a síndrome de Eisenmenger com trombose da artéria pulmonar ou sinais de insuficiência cardíaca, a anticoagulação oral deve ser considerada na ausência de hemoptises significativas	II a	C
Nos doentes com HAP associada a síndrome de Eisenmenger, se estão presentes sintomas de hiperviscosidade deve ser considerada a flebotomia com substituição isovolumétrica, geralmente quando o hematócrito for superior a 65%	II a	C

Tabela 3 - Dose pediátrica dos vasodilatadores no tratamento da HAP

Dose pediátrica dos vasodilatadores no tratamento da HAP			
<b>ACC</b>			
Nifedipina	1-2mg/kg/dia (de 8/8 horas) via oral		
Amlodipina	0,2-0,4 mg/kg/dia (toma única diária) via oral		
<b>I 5FDE</b>			
Sildenafil	0,5 a 2mg/kg/dose (8/8h) via oral		
<b>Idade 1-17 anos:</b>			
	<20kg	10mg/dose (8/8h) via oral	
	>20kg	20mg/dose (8/8h) via oral	
<b>ARE</b>			
Bosentano	<b>Peso</b>	<b>1º mês</b>	<b>2º mês</b>
	<10kg	1-2 mg/kg/dose (12/12h) via oral	2-4 mg/kg/dose (12/12h) via oral
	10-20kg	31,25 mg/dose (12/12h) via oral	31,25 mg/dose (12/12h) via oral
	20-40kg	31,25 mg/dose (12/12h) via oral	62,5 mg/dose (12/12h) via oral
	>40kg	62,5 mg/dose (12/12h) via oral	125 mg/dose (12/12h) via oral
<b>Prostanoides</b>			
Iloprost	6-9 inalações/dia		
	<b>Crianças&lt;6 anos:</b>	2,5-5 µg/dose	
	<b>Crianças&gt;6 anos:</b>	titular dose (10-20 µg/dose)	
Iloprost	Endovenoso	0,5-2 ng/Kg/min dose inicial	
Treprostinil	Subcutâneo (dose em adultos): dose inicial: 1,25 ng/kg/min		
Treprostinil	Endovenoso – idêntico ao subcutâneo		

Tabela 4 - Recomendações para a utilização dos vasodilatadores específicos pulmonares, da septostomia e do transplante pulmonar de acordo com a classe funcional da OMS

Recomendações para a utilização dos vasodilatadores específicos pulmonares, septostomia e transplante pulmonar de acordo com classe funcional da OMS				
		CF OMS II	CF OMS III	CF OMS IV
ACC		I A		
Antagonistas dos recetores endotelina	bosentano	I A	I A	II a C
	ambrisentano	I A	I A	II a C
Inibidores da 5 fosfodiesterase	sildenafil	I A	I A	II a C
	tadalafil	I B	I B	II a C
Prostanoides	beraprost		II b B	
	epoprostenol ev *		I A	I A
	Iloprost inalado		I A	II a C
	Iloprost ev		II a C	II a C
	treprostinil sc		I B	II a C
	treprostinil ev		II a C	II a C
	treprostinil inalado		I B	II a C
Terapêutica combinada <i>ab initio</i>				II a C
Terapêutica combinada sequencial		II a C	II a B	II a B
Septostomia			I C	I C
Anastomose de Potts				I C
Transplante Pulmonar			I C	I C

\*Não está disponível em Portugal

7. Está indicada uma avaliação clínica regular, no mínimo cada 3 a 6 meses, mesmo em doentes estáveis com HAP (*Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I*). Esta avaliação será feita de acordo com a tabela 5.

Tabela 5 - Seguimento da criança com HAP

Seguimento da criança com HAP				
	Basal	Cada 3-6 meses	3-4 meses após início ou alteração de terapêutica	Deterioração clínica
Avaliação clínica e classe funcional	✓	✓	✓	✓
TSMM	✓	✓	✓	✓
PECP	✓		✓	✓
BNP/NT-proBNP	✓	✓	✓	✓
Ecocardiograma	✓		✓	✓
Cateterismo cardíaco	✓			✓

8. A presente Norma não se aplica no período neonatal. Algumas formas de doença cardiovascular e pulmonar em Pediatria podem beneficiar de terapêutica vasodilatadora pulmonar específica, apesar de não serem definidas como HAP (*Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I*).
9. Os algoritmos de diagnóstico e de terapêutica, referentes à presente Norma, encontram-se em Anexo.
10. As exceções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico.
11. A atual versão da presente Norma poderá ser atualizada de acordo com os comentários recebidos durante a discussão pública.

## II – CRITÉRIOS

- A. A orientação terapêutica de doentes com HP deve ser feita em centros com elevada experiência.
- B. A HP na criança apresenta semelhanças com a doença na população adulta mas tem características diferentes em termos epidemiológicos, complexidade e patologias em associação.
- C. Na população pediátrica a definição de HP tem alguns aspetos particulares, nomeadamente no que respeita ao recém-nascido e à maioria dos doentes com cardiopatia congénita.
- D. A terapêutica vasodilatadora específica pulmonar inclui:
- i. Antagonistas dos canais de cálcio

- (i) Os antagonistas dos canais de cálcio (ACC) estão recomendados nas crianças com HAP que têm resposta positiva ao teste de vasorreatividade pulmonar. Está indicada reavaliação periódica;
  - (ii) Os ACC não estão indicados na síndrome de Eisenmenger (III, C).
- ii. Antagonistas dos recetores da endotelina (ARE): bosentano/ambrisentano
- (i) A eficácia do bosentano foi demonstrada em vários estudos pediátricos, estando aprovado em crianças acima dos dois anos;
  - (ii) Os doentes medicados com bosentano devem ser submetidos a controle regular das enzimas hepáticas;
  - (iii) Não há informação suficiente referente aos outros ARE na população pediátrica.
- iii. Inibidores da 5 fosfodiesterase (I 5FDE): sildenafil/tadalafil
- (i) O sildenafil está aprovado na criança com idade entre 1-17 anos;
  - (ii) O tadalafil foi aprovado em adultos mas não há estudos na população pediátrica.
- iv. Prostanoides : epoprostenol/iloprost/treprostinil
- (i) A administração endovenosa por cateter central e subcutânea associa-se a risco de infeções;
  - (ii) O epoprostenol é o tratamento mais eficaz no adulto e criança. Não está contudo disponível em Portugal;
  - (iii) O iloprost administra-se por via endovenosa e inalada
    - (1) Iloprost por via endovenosa: os efeitos secundários mais frequentes são as cefaleias e náuseas que habitualmente desaparecem com a continuidade do tratamento. Pode haver necessidade de suspender o tratamento no caso de broncospasma;
    - (2) Iloprost inalado: Pode haver dificuldades na adesão à terapêutica; o efeito secundário mais frequente é o eritema facial transitório.
  - (iv) O treprostinil administra-se por via subcutânea ou endovenosa
    - (1) Treprostinil por via subcutânea: pode produzir dor ou eritema no ponto de infusão; a sua utilização em crianças tem sido bem tolerada;
    - (2) Treprostinil endovenoso: os efeitos secundários são pouco frequentes e incluem cefaleias, eritema, diarreia.

#### E. Terapêutica combinada

- i. A terapêutica combinada sequencial está indicada nos doentes em classe funcional II a IV;

- ii. A terapêutica combinada inicial está indicada nos doentes em classe funcional IV.

F. Tratamento não farmacológico

- i. A septostomia auricular deve ser considerada nos doentes em classe funcional III ou IV;
- ii. A anastomose de Potts é uma alternativa à transplantação pulmonar em crianças gravemente doentes com HAP suprassistémica;
- iii. O transplante pulmonar ou de coração-pulmão é uma opção em casos selecionados, nos doentes em classe III ou IV que não têm resposta terapêutica. Deverão ser referenciados precocemente a um centro de transplante.

G. Seguimento da criança com hipertensão arterial pulmonar (HAP)

- i. A avaliação e seguimento de crianças com HAP devem centrar-se em variáveis com impacte prognóstico estabelecido. É consensual que a avaliação da gravidade da doença assenta em elementos clínicos e classificação funcional, testes de exercício, marcadores bioquímicos, ecocardiografia-Doppler e hemodinâmica invasiva de acordo com as tabelas 5 e 6 (I, C);

Tabela 6 - Fatores determinantes do prognóstico na HAP

Fatores determinantes do prognóstico na HAP		
Determinantes do prognóstico	Bom prognóstico	Mau prognóstico
Evidência clínica de insuficiência cardíaca direita	Não	Sim
Deterioração clínica	Lenta	Rápida
Síncope	Não	Sim
Classe funcional (OMS)	I ou II	IV
Distância percorrida no teste 6 minutos de marcha	> 500 m	< 300 m
Consumo de O <sub>2</sub> máximo (ergoespirometria)	> 15 mL/min/kg	< 12 mL/min/kg
BNP/NT-proBNP	Normal ou quase normal	Elevado ou a subir
Ecocardiograma	Sem derrame pericárdico	Com derrame pericárdico
Cateterismo	Pressão AD < 8 mmHg; IC ≥ 2,5 L/min/m <sup>2</sup>	Pressão AD > 15 mmHg; IC ≤ 2,0 L/min/m <sup>2</sup>

- ii. Os parâmetros que classificam a gravidade, estabilidade e prognóstico do doente com HAP permitem definir um *status* clínico ao qual está associado uma estratégia terapêutica, tal como consta na tabela 7;

Tabela 7 - Estado, gravidade e atitudes

Estado, gravidade e atitudes		
Estado	Parâmetros	Atitudes
Estável e satisfatório	Sinais de bom prognóstico	Manter terapêutica
Estável e não satisfatório	Embora estável não atingiu objetivos de bom prognóstico	Aumentar terapêutica
Instável e em deterioração	Sinais de mau prognóstico	Atenção imediata e aumento de terapêutica

- iii. Após a estratificação do prognóstico e definição da estratégia terapêutica, o seguimento do doente com HAP deve fazer-se de acordo com o plano apresentado na tabela 5.

### III – AVALIAÇÃO

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e das direções dos hospitais.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é das direções clínicas dos hospitais.
- D. A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde e da Administração Central do Sistema de Saúde, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- E. A implementação da presente Norma é monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
- i. Percentagem de doentes com HAP com cateterismo cardíaco pré-terapêutica específica
    - (i) Numerador: Nº de doentes com HAP com cateterismo cardíaco pré-terapêutica específica;
    - (ii) Denominador: Nº total de doentes com HAP com terapêutica específica.
  - ii. Número médio de consultas por doente com HAP por ano
    - (i) Numerador: Nº total de consultas de HAP no ano;
    - (ii) Denominador: Nº total de doentes com HAP no ano.
  - iii. Percentagem de doentes com HAP em classe funcional III-IV com terapêutica com prostanoides
    - (i) Numerador: Nº de doentes em classe funcional III-IV com terapêutica com prostanoides;



- (ii) Denominador: Nº total de doentes com HAP em classe funcional III-IV.
- iv. Percentagem de doentes com HAP em classe funcional  $\geq$ II com terapêutica específica
  - (i) Numerador: Nº de doentes com HAP em classe funcional  $\geq$ II com terapêutica específica;
  - (ii) Denominador: Nº total de doentes com HAP em classe funcional  $\geq$ II.
- v. Percentagem de doentes com HAP anticoagulados com varfarina com INR 1,5-2,5
  - (i) Numerador: Nº de doentes com HAP anticoagulados com varfarina com INR 1,5-2,5;
  - (ii) Denominador: Nº total de doentes com HAP.
- vi. Percentagem de doentes com HAP com seguimento de acordo com o plano descrito no ponto 7 da norma
  - (i) Numerador: Nº de doentes com HAP com seguimento de acordo com o plano descrito no ponto 7 da norma;
  - (ii) Denominador: Nº total de doentes com HAP.

#### IV – FUNDAMENTAÇÃO

- A. A hipertensão pulmonar (HP) é uma doença grave e progressiva que afeta todos os grupos etários, sendo o prognóstico ainda mais reservado na população pediátrica. O desenvolvimento dos meios de diagnóstico, um maior conhecimento da fisiopatologia da doença e o aparecimento de fármacos antiproliferativos e vasodilatadores específicos pulmonares permitiu um aumento da sobrevida e uma melhoria da qualidade de vida destes doentes. O tratamento da HP tem como objetivo melhorar os sintomas, a qualidade de vida e a sobrevida dos doentes.
- B. A HP pode desenvolver-se em diferentes doenças, que estão agrupadas em cinco categorias de acordo com as características fisiopatológicas, manifestações clínicas e estratégia terapêutica (classificação de Danna Point – Anexo II, Quadro 2). O grupo 1 corresponde à hipertensão arterial pulmonar (HAP). Os grupos 2, 3, 4, e 5 incluem a HP associada respetivamente a doença do coração esquerdo, doença pulmonar e/ou hipoxemia, doença tromboembólica pulmonar crónica e várias entidades clínicas que desenvolvem HP por mecanismos multifatoriais ou pouco conhecidos. A HAP apresenta características diferentes dos outros 4 grupos, nomeadamente, alterações histopatológicas, especialmente das pequenas artérias, e evolução clínica respondendo às drogas específicas vasodilatadoras pulmonares.
- C. A epidemiologia da HP na população pediátrica é variada e complexa, no entanto, a etiologia prevalente é a associada a cardiopatia congénita (CC), a idiopática/hereditária e a doença pulmonar. A HAP associada a doenças do tecido conjuntivo e a hipertensão porto-pulmonar são raras neste grupo etário, ao contrário do que acontece na população adulta. Encontramos ainda patologias específicas da idade pediátrica como a HP associada a anomalias cromossómicas e metabólicas, a hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido e a HP hiperkinética das CC com *shunt* cardíaco (as duas últimas representam as causas mais frequentes de HAP transitória nos recém-nascidos e lactentes). Outra característica da HP em



pediatria é a frequência com que se apresentam formas mistas, multifatoriais, com mais de um mecanismo implicado (associação de doença cardíaca e respiratória, ou cardiopatias complexas com *shunt* intracardíaco e doença do coração esquerdo).

- D. Frequentemente na criança as manifestações clínicas são pouco importantes (classe I ou II da OMS – Anexo II, Quadro 3) na presença de HP grave confirmada por cateterismo cardíaco. A evolução clínica aparentemente favorável não deve induzir atraso na introdução de terapêutica.
- E. A classificação de Danna Point não contempla algumas das características mais importantes da HP pediátrica, como sejam a sua complexidade (multifatorial), a associação frequente a síndromes genéticas, a importância de fatores pré e perinatais e o desenvolvimento vascular e parenquimatoso pulmonar contínuo ao longo dos primeiros anos de vida. Assim, foi proposta recentemente uma classificação específica para a HP pediátrica. Esta classificação descreve 10 categorias básicas de doença vascular pulmonar em Pediatria, recorrendo a uma linguagem própria, detalhando as causas mais comuns e ordenando-as por critérios epidemiológicos (Anexo II, Quadro 4).
- F. A estratégia de diagnóstico e terapêutica na criança tem sido baseada nos estudos efetuados em adultos mas a população pediátrica é muito heterogénea, o que torna esta extrapolação problemática. O largo espectro da doença vascular pulmonar na criança, a falta de *end-points* com significado clínico e o reduzido número de doentes dificulta a realização de ensaios clínicos pediátricos. Deste modo, a maioria dos fármacos tem sido usada *off label*, sob o pressuposto, ainda que controverso, de que a doença e a farmacocinética são semelhantes nas duas populações.
- G. A evidência atual revela que a terapêutica vasodilatadora pulmonar específica é bem tolerada e eficaz na criança, pelo menos a curto e médio prazo, pelo que se justifica a utilização do algoritmo terapêutico da população adulta, adaptado ao grupo etário e condições específicas. O início precoce do tratamento e a terapêutica combinada são encarados como a estratégia mais promissora para melhorar os resultados na população pediátrica.

#### H. Tratamento com fármacos vasodilatadores pulmonares

A terapêutica disponível para o tratamento da HAP compreende dois grupos distintos de fármacos: os antagonistas dos canais de cálcio e os fármacos vasodilatadores específicos.

##### i. Antagonistas dos canais de cálcio

Os antagonistas dos canais de cálcio (ACC) são recomendados nas crianças com HAP que têm resposta positiva ao teste de vasorreatividade pulmonar (cerca de 6%). A resposta positiva é definida como uma diminuição da pressão média na artéria pulmonar (PMAP) igual ou superior a 10 mmHg, de modo a alcançar valores inferiores a 40 mmHg, sem diminuição do débito cardíaco. O uso de ACC em doentes que não apresentaram resposta positiva no teste agudo de vasorreatividade pode levar a redução do débito cardíaco e da resistência vascular sistémica sem que se observe uma redução da PMAP ou da resistência vascular pulmonar (RVP). Os ACC estão, pois, contraindicados em doentes que não respondem ou que não foram submetidos ao teste agudo de vasorreatividade e na síndrome de Eisenmenger, devido ao risco de deterioração clínica.

Barst e colaboradores demonstraram uma maior sobrevida em crianças com hipertensão pulmonar idiopática e resposta positiva ao teste de vasorreatividade pulmonar tratados com ACC.

- ii. Fármacos vasodilatadores específicos.
  - (i) Antagonistas dos recetores da endotelina (ARE)

A endotelina é um potente vasoconstritor, ativando-se através da sua ligação aos recetores A e B (ET-A e ET-B) que se encontram nas células endoteliais e células musculares lisas vasculares. Além de vasoconstritor, a endotelina tem efeito mitógeno e fibrogénico.

O bosentano é um antagonista dos recetores A e B da endotelina com eficácia demonstrada em adultos com HAP (melhora a hemodinâmica, capacidade de exercício, classe funcional e tempo até ao agravamento clínico) incluindo doentes com fisiologia de Eisenmenger. Na população pediátrica, embora não haja estudos randomizados e controlados, a sua eficácia foi demonstrada em vários estudos, quer em monoterapia quer em terapêutica combinada (melhoria das variáveis hemodinâmicas, capacidade de exercício e classe funcional OMS), bem como o perfil de segurança (semelhante ao adulto). O estudo BREATHE-3 avaliou a farmacocinética da formulação adulta do bosentano e a eficácia clínica e hemodinâmica.

O estudo FUTURE-1 utilizou uma formulação pediátrica do bosentano e definiu uma posologia de 2mg/kg duas vezes por dia. Verificou-se uma melhoria ou estabilidade clínica dos doentes tratados, bem como uma maior sobrevida (94 % a 6 meses e 91% a 2 anos) comparativamente aos não tratados (mediana de sobrevida de 10 meses). A tolerância do bosentano foi também analisada por estes e outros estudos hospitalares.

O fármaco está aprovado em Pediatria, e existe disponível uma formulação pediátrica com comprimidos dispersíveis para crianças acima dos dois anos. O principal efeito secundário é o aumento das transaminases pelo que é necessário o controlo das enzimas hepáticas antes do início do tratamento e posteriormente mensalmente, devendo ser reduzida a dose ou interrompido o tratamento no caso de surgirem alterações. As elevações das transaminases até três vezes o normal (8% dos casos) são reversíveis. Como é metabolizado pelas isoenzimas do citocromo p-450, pode interferir com a farmacodinâmica da varfarina. Tem interação com os contraceptivos orais, reduzindo a sua eficácia, e efeitos teratogénicos, pelo que está contraindicado na gravidez.

O ambrisentano é um antagonista seletivo dos recetores A da endotelina, cuja eficácia foi demonstrada em adultos. É bem tolerado, tem aparentemente menor toxicidade hepática e menor interferência com outros fármacos. Foi efetuado um estudo de eficácia, tolerabilidade e segurança do ambrisentano na população pediátrica que incluiu 38 doentes (2-18 anos) com resultados

promissores, em termos de eficácia e segurança, mas são necessários estudos numa população mais alargada para uma melhor avaliação do fármaco.

(ii) Inibidores da 5 fosfodiesterase (I 5FDE)

Os inibidores da 5 fosfodiesterase aumentam o GMP cíclico, promovendo o efeito vasodilatador do óxido nítrico. Foram efetuados ensaios randomizados em monoterapia ou em associação com outros vasodilatadores pulmonares no adulto com o sildenafil e tadalafil, com melhoria da classe funcional, capacidade de exercício e dados hemodinâmicos.

O sildenafil é o fármaco deste grupo mais utilizado em Pediatria. Têm sido publicados relatos de casos e séries curtas da utilização de sildenafil na HP idiopática ou associada a cardiopatias congénitas, na displasia broncopulmonar, na HP persistente do RN, na HP associada a hérnia diafragmática, e no pós-operatório de cardiopatias congénitas.

Foram recentemente publicados os resultados de um estudo randomizado, duplamente cego, placebo-controlado da utilização do sildenafil na população pediátrica (STARTS-1), que foi complementado por um estudo de seguimento (STARTS- 2). O ensaio incluiu 234 crianças (com idades compreendidas entre os 12 meses e os 17 anos e peso superior ou igual a 8kg), com diferentes doses de sildenafil *versus* placebo, tendo-se registado uma boa tolerância e melhoria clínica e hemodinâmica com doses médias e altas. Os resultados do seguimento subsequente apontam para a utilização da dose média. O seu uso está aprovado para utilização em Pediatria na Europa, tendo recentemente sido retirado nos EUA pela FDA.

(iii) Prostanoides

As indicações clínicas para início da administração de prostanoides são semelhantes na criança e no adulto. Estudos com epoprostenol, treprostinil e iloprost associaram-se a melhoria da classe funcional e da qualidade de vida.

Relativamente ao epoprostenol, o treprostinil tem maior semivida, estabilidade em solução de 48h e conservação a temperatura ambiente, pelo que é de mais fácil administração. Ivy publicou uma série de 13 pacientes com HAP, entre os 3 e 17 anos, idade média de 11 anos, que transitaram de epoprostenol endovenoso para treprostinil endovenoso, com boa tolerância e eficácia. Pode ser necessário aumentar a dose de forma progressiva segundo a resposta clínica. Também há relatos do uso de treprostinil subcutâneo em crianças com boa tolerância e melhoria da classe funcional.

O Iloprost é um análogo estável da prostaciclina com uma semivida de 20-25 minutos, que se pode administrar por via endovenosa ou nebulizada. Numa série de 22 crianças (idade: 4,5-17,7 anos) com HP idiopática (n = 12) ou secundária a CC (n = 10), após 6 meses de tratamento, a classe funcional melhorou em 35% dos doentes, diminuiu em 15% e não se alterou em 50%.

São necessários estudos mais alargados em Pediatria para uma melhor avaliação da eficácia e segurança destes fármacos.

(iv) Terapêutica combinada

O fundamento desta estratégia é a utilização de fármacos que atuam em diferentes vias patofisiológicas presentes na HAP, a exemplo do que acontece no tratamento de outras patologias, nomeadamente a insuficiência cardíaca, a hipertensão arterial e o cancro.

A terapêutica combinada pode ser sequencial (a mais frequentemente utilizada), associando um segundo fármaco quando a resposta clínica é insuficiente, ou *ab initio*.

Na população pediátrica não existem ensaios clínicos controlados, embora um estudo recente tenha mostrado uma maior sobrevida com a terapêutica combinada, e sugira um tratamento mais agressivo com o início de terapêutica combinada mais precocemente.

Na tabela 3 apresentam-se as doses pediátricas dos vasodilatadores no tratamento da HAP.

I. Tratamento não farmacológico da HAP na criança

O tratamento não farmacológico está indicado nos doentes que continuam a deteriorar-se sob tratamento farmacológico máximo.

A septostomia pode melhorar a clínica e a qualidade de vida das crianças com HP grave, sobretudo na presença de síncope ou insuficiência cardíaca direita intratável, e ser uma ponte para o transplante. A mortalidade é elevada (5-15%), especialmente quando a pressão na AD é muito elevada.

A criação de uma anastomose de Potts (entre a aorta descendente e a artéria pulmonar esquerda) foi utilizada com resultados animadores em doentes com resistências vasculares pulmonares suprassistémicas sem *shunt* intracardíaco, como uma estratégia alternativa.

Estes procedimentos são de elevado risco e devem ser executados em centros com experiência.

O transplante pulmonar ou de coração-pulmão é uma opção importante para casos selecionados; os doentes em classe III ou IV que não têm resposta terapêutica deverão ser referenciados precocemente a um centro de transplante. A indicação para transplante deve estar baseada no prognóstico, disponibilidade de órgãos, tempo em lista de espera e expectativa de sobrevida após transplante. A sobrevida mediana após transplante pulmonar é de 4,3 anos. A taxa de sobrevida aos 3 e 5 anos após transplante coração pulmão é respetivamente de 69 e 45%.

**V – APOIO CIENTÍFICO**

- A. A presente Norma foi elaborada pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e pelo Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos, no âmbito da melhoria da Qualidade no Sistema de Saúde.

- B. Rui Anjos (coordenação científica), Ana Leça, Helena Monteiro; Isabel Castelão (coordenação executiva), António Marinho Silva, Graça Nogueira, Maria João Baptista, Sílvia Álvares.
- C. Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- D. Durante o período de discussão pública só serão aceites comentários inscritos em formulário próprio, disponível no *site* desta Direção-Geral, acompanhados das respetivas declarações de interesse.
- E. Os contributos recebidos das sociedades científicas e sociedade civil em geral, sobre o conteúdo da presente Norma, serão analisados pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas criada por Despacho n.º 12422/2011 de 20 de setembro e atualizado por Despacho n.º 7584/2012 de 1 de junho.

## SIGLAS e ACRÓNIMOS

ACC	antagonista dos canais de cálcio
AD	aurícula direita
ALK-1	activin-recetor-like kinase
ANA	anticorpos antinucleares
ARE	antagonista do recetor da endotelina
BMPR2	recetor da proteína morfogenética óssea
BNP	péptido natriurético cerebral
CC	cardiopatía congénita
CF OMS	classe funcional da Organização Mundial de Saúde
CP	cardio-pulmonar
DC	débito cardíaco
DPVO	doença pulmonar venosa oclusiva
DTC	doença do tecido conjuntivo
E	esquerdo
ETE	ecocardiograma transesofágico
ETT	ecocardiograma transtorácico
ev	endovenoso
GMP	guanidil mono fosfato
HAP	hipertensão arterial pulmonar
HP	hipertensão pulmonar
HCP	hemangiomasose capilar pulmonar
HPTEC	hipertensão pulmonar tromboembólica crónica
I 5FDE	inibidor da 5 fosfodiesterase
IC	índice cardíaco
INR	international normalized ratio
NT proBNP	porção N-terminal pro péptido natriurético cerebral
PaO <sub>2</sub>	pressão parcial de oxigénio
PAP	pressão na artéria pulmonar
PEP	pressão de encravamento pulmonar
PECP	prova de esforço cardio-pulmonar (ergoespirometria)

PMAP	pressão média na artéria pulmonar
RMC	ressonância magnética cardíaca
RVP	resistência vascular pulmonar
Rx	radiografia do tórax
sc	subcutâneo
TCAR	tomografia computadorizada de alta resolução
TEP	trombo embolismo pulmonar
TFH	testes de função hepática
TFP	testes de função pulmonar
THH	telangiectasia hemorrágica hereditária
TP	transpulmonar
TSM	teste de seis minutos marcha
UW	unidades Wood
VD	ventrículo direito
VIH	vírus da imunodeficiência humana
V O <sub>2</sub> Max	consumo de O <sub>2</sub> no pico de esforço
V/Q	cintigrafia de ventilação/perfusão

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aurora P, Edwards LB, Christie JD, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twelfth Official Pediatric Lung and Heart/Lung Transplantation Report – 2009. *J Heart Lung Transplant* 2010; 28:1129–1141.

Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME, Sola A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics* 2006; 117: 1077-83.

Barst RJ, Ertel SI, Beghetti M, Ivy DD. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. *Eur Respir J* 2011 Mar;37(3):665-77.

Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:372-82.

Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2012;125(2):324-334.

Barst R, Maislin G, Fishman AP. Long-term vasodilator treatment improves survival in children with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1999; 99: 1197-1208.

Barst RJ, Stewart D. Conventional and targeted medical therapies. *Cardiol Young* 2009; 19(E-Suppl. 1): 28–34.

Baruteau AE, Serraf A, Lévy M, Petit J, Bonnet D, Jais X, Vouhé P, Simonneau G, Belli E, Humbert M. Potts shunt in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension: long-term results. *Ann Thorac Surg*. 2012 Sep;94(3):817-24. Epub 2012 Jun 15.

Beghetti M, Berger R, Barst R, et al. Long-term survival in paediatric patients with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan: data from the FUTURE-1 and FUTURE-2 studies (abstract). *Eur Heart J* 2009;30:900.

Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:948-55.

Beghetti M, Hoepfer MM, Kiely DG, et al. Safety experience with bosentan in 146 children 2-11 years old with pulmonary arterial hypertension: results from the European Postmarketing Surveillance program. *Pediatr Res* 2008;64:200-4.

Berger RM, Bonnet D. Treatment options for paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2010 Dec;19(118):321-30.



- Blanc J, Vouhe P, Bonnet D. Potts shunt in patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2004; 350: 623.
- del Cerro MJ, Abman S, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, Harikrishnan 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.
- del Cerro MJ, Galdo AM. Hipertensión pulmonar en pediatría. Hipertensión pulmonar en cardiopatías congénitas. [http://www.secardioped.org/Descargas/PyB/LP\\_cap46.pdf](http://www.secardioped.org/Descargas/PyB/LP_cap46.pdf) (acesso em 30 Outubro 2012).
- Dickinson MG, Schölvinc EH, Boonstra A, et al. Low complication rates with totally implantable access port use in epoprostenol treatment of pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:273-9.
- Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580-7.
- Galié N, Hoesper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J, Barbera J 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;30:2493-537.
- Galié N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894-903.
- Gorenflo M, Mebus S, Adatia I, del Cerro MJ, Bonnet D, Beghetti M. Neonatal and Childhood Pulmonary Hypertension - An Update (2012) *J Clin Exp Cardiol* 2012; S8:011.
- Haworth SG. The management of pulmonary hypertension in children. *Arch Dis Child* 2008; 93: 620–625.
- Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001–2006. *Heart* 2009; 95:312–317.
- Huddleston AJ, Knoderer CA, Morris JL, et al. Sildenafil for the treatment of pulmonary hypertension in pediatric patients. *Pediatr Cardiol* 2009; 30:871-82.
- Humpl T, Reyes JT, Holtby H, Stephens D, Adatia I. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation* 2005; 111: 3274-80.
- Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, Mallory GB Jr, Beghetti M, Barst RJ, et al. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 161-9.
- Keogh AM, Mayer E, Benza RL, Corris P, Dartevelle P G, Frost AE, et al. Interventional and Surgical Modalities of Treatment in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009 54: S67-77.
- Kostenberger M, Ravekes W, Ewewrett AD, et al. Right ventricular function in infants, children and adolescents: Reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 715-9.
- Krishnan U, Krishnan S, Gewitz M. Treatment of pulmonary hypertension in children with chronic lung disease with newer oral therapies. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 1082-6.
- Labombarda F, Maragnes P, Dupont-Chauvet P, Serraf A. Potts anastomosis for children with idiopathic pulmonary hypertension. *Pediatr Cardiol* 2009 Nov; 30(8):1143-5.
- Lammers AE, Adatia I, Cerro MJ, et al. Functional classification of pulmonary hypertension in children: Report from the PVRI pediatric task force, Panama 2011. *Pulm Circ* 2011, August 2; 1(2): 280-285.
- Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2007; 93: 739-43.
- Lee JE, Hillier SC, Knoderer CA. Use of sildenafil I to facilitate weaning from inhaled nitric oxide in children with pulmonary hypertension following surgery for congenital heart disease. *J Intensive Care Med* 2008; 23: 329-34.



Levy M, Celermajer D, Bourges-Petit E, Del Cerro M, Bajolle F, Bonnet D. Add-on therapy with subcutaneous treprostinil for refractory pediatric pulmonary hypertension. *J Pediatr* 2011; 158(4), 584-588.

Limsuwan A, Wanitkul S, Khosithset A, Attanavanich S, Samankatiwat P. Aerosolized iloprost for postoperative pulmonary hypertensive crisis in children with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2008; 129: 333-8.

Lopes AA, O'Leary PW. Measurement, interpretation and use of hemodynamic parameters. *Cardiol Young*. 2009 May;19 Suppl 1:8-12.

McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc, and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1573-619.

Micheletti A, Hislop AA, Lammers A, et al. Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2006; 92: 969-972.

Mourani PM, Sontag MK, IVY DD, Abman SH. Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. *J Pediatr* 2009 Mar;154(3):379-84, 384.e1-2. Epub 2008 Oct 31.

National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax* 2008 Mar;63 Suppl 2:ii1-ii41.

Nakayama T, Shimada H, Takatsuki S, et al. Efficacy and limitations of continuous intravenous epoprostenol therapy for idiopathic pulmonary arterial hypertension in Japanese children. *Circ J* 2007; 71: 1785-1790.

Nir A, Lindinger A, Rauh M et al. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 3-8.

Noori S, Friedlich P, Wong P, Garingo A, Seri I. Cardiovascular effects of sildenafil in neonates and infants with congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypertension. *Neonatology* 2007; 91: 92-100.

Raposo-Sonnenfeld I, Otero-Gonzalez I, Blanco-Aparicio M, Ferrer-Barba A, Medrano-Lopez C. Treatment with sildenafil, bosentan, or both in children and young people with idiopathic pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger's syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 366-72.

Rashid A, Ivy D. Severe paediatric pulmonary hypertension: new management strategies. *Arch Dis Child* 2005; 90: 92-8.

Reis A, Rocha N, Barros R, Martins A, Oliveira F, Diogo AN, et al. Recomendações para a abordagem clinica do doente com hipertensão pulmonar. *Rev Port Cardiol* 2010 Feb;29(2):253-89.

Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:697-704.

Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1682-1687.

Sandoval J, Bauerle O, Gomez A, et al. Primary pulmonary hypertension in children: clinical characterization and survival. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:466-74.

Schaellibaum G, Lammers AE, Faro A, Moreno-Galdo A, Parakininkas D, Schechter MG, et al. Bilateral lung transplantation for pediatric idiopathic pulmonary arterial hypertension: a multi-center experience. *Pediatr Pulmonol* 2011 Nov; 46(11):1121-7.

Schulze-Neick I, Beghetti M. Issues related to the management and therapy of paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2010 Dec; 19(118):331-9.

Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:S43-S54.

Simonneau G, Rubin LJ, Galié N, et al. PACES Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149:521-30.

Takatsuki S, Rosenzweig E B, Zuckerman W, Brady D, Calderbank M, Ivy D. Clinical safety, pharmacokinetics, and efficacy of ambrisentan therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Pulmonol* 2012 doi: 10.1002/ppul.22555. [Epub ahead of print]

Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension, a step in the right direction. *Eur Heart J* 2007; 28:1187-9.

Tulloh R, Marsh M, Blackburn M, et al. Recommendations for the use of palivizumab as prophylaxis against respiratory syncytial virus in infants with congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2003; 13: 420–423.

Van Loon RL, Hoendermis ES, Duffels MG, Vonk-Noordegraaf A, Mulder BJ, Hillege HL, et al. Long-term effect of bosentan in adults versus children with pulmonary arterial hypertension associated with systemic-to-pulmonary shunt: does the beneficial effect persist? *Am Heart J*. 2007 Oct; 154(4):776-82.

Van Loon RL, Roofthoof MT, Delhaas T, et al. Outcome of pediatric patients with pulmonary arterial hypertension in the era of new medical therapies. *Am J Cardiol* 2010; 106: 117–124.

Van Loon RL, Roofthoof MTR, Hillege HL, ten Harkel ADJM, Van Osch-Gevers M, Delhaas T, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension in the Netherlands: Epidemiology and Characterization During the Period 1991 to 2005. *Circulation* 2011; 124: 1755-1764.

Van Loon RL, Roofthoof MTR, Van Osch-Gevers M, Delhaas T, Strengers JT, Blom NA, et al. Clinical characterization of pediatric pulmonary hypertension: complex presentation and diagnosis. *J Pediatr* 2009; 155: 176-82.

Wessel DL. Current and future strategies in the treatment of childhood pulmonary hypertension. *Progress in Pediatric Cardiology* 2001; 12: 289-318.

Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J* 2003; 21:155-76.

Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Kerstein D, Maislin G, Barst RJ. Outcomes in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension *Circulation* 2004 Aug 10; 110(6):660-5.

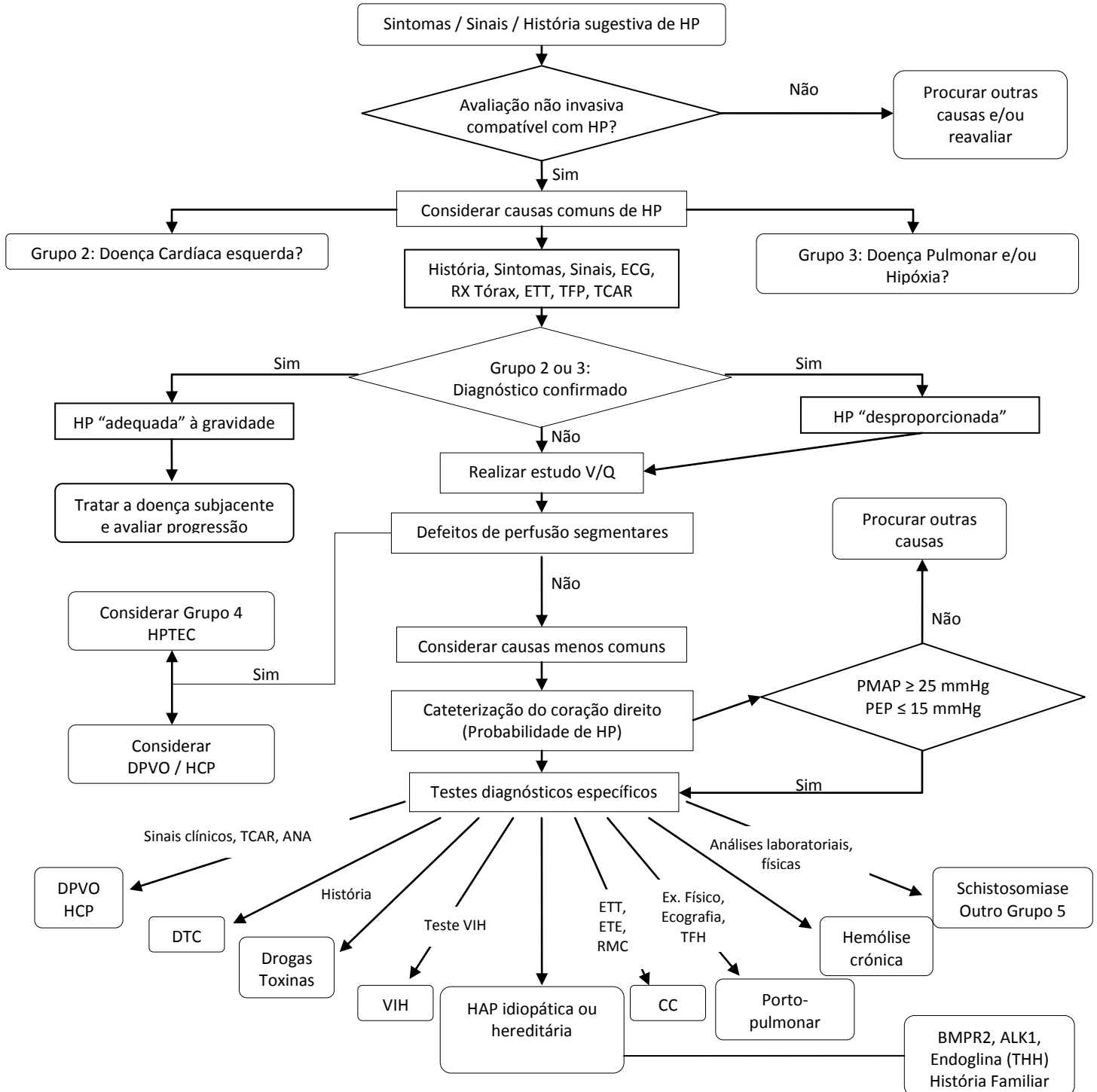


Francisco George  
Diretor-Geral da Saúde

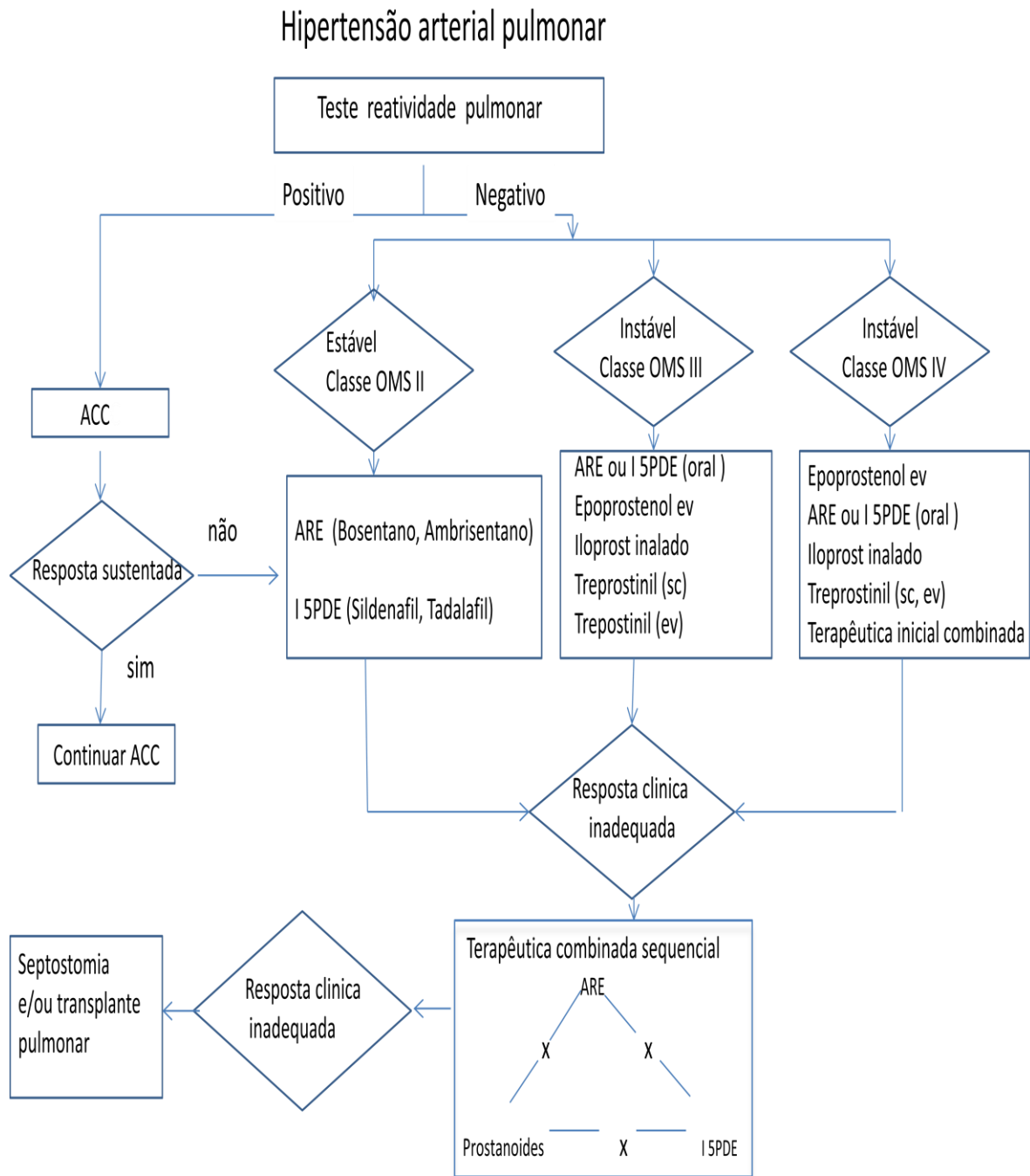
**Anexos**

**Anexo I: Algoritmos clínicos/árvores de decisão**

**Algoritmo I: Diagnóstico na HP**



**Algoritmo II: Terapêutica da Hipertensão arterial pulmonar**



## Anexo II: Quadros, tabelas e gráficos

Quadro 1 - Definição hemodinâmica de hipertensão pulmonar

Definição hemodinâmica de hipertensão pulmonar <sup>a</sup>		
	Características	Grupos clínicos <sup>b</sup>
<b>Hipertensão pulmonar (HP)</b>	PAP média $\geq$ 25 mmHg	Todos
<b>HP Pré-capilar</b>	PAP média $\geq$ 25 mmHg PEP $\leq$ 15 mmHg DC normal ou diminuído <sup>c</sup>	1, 3, 4, 5
<b>HP Pós-capilar</b>	PAP média $\geq$ 25 mmHg PEP $>$ 15 mmHg DC normal ou diminuído <sup>c</sup>	2
Passiva	Gradiente TP $\leq$ 12 mmHg	
Reativa (desproporcionada)	Gradiente TP $>$ 12 mmHg	

<sup>a</sup> Valores medidos em repouso

<sup>b</sup> De acordo com a classificação de Dana Point

<sup>c</sup> O DC pode estar elevado nos estados hipercinéticos como nos shunts sistémico-pulmonares, anemia, hipertiroidismo, etc.

Quadro 2 - Classificação Clínica da Hipertensão Pulmonar (Danna Point, 2008)

<p><b>1 Classificação Clínica da Hipertensão Pulmonar (Danna Point, 2008)</b></p> <p><b>2 – Hipertensão arterial pulmonar (HAP)</b></p> <p>2.1 Idiopática (HAPI)</p> <p>2.2 Hereditária (HAPF)</p> <p>2.2.1 BMPR2</p> <p>2.2.2 ALK-1, endogлина (com ou sem THH)</p> <p>2.2.3 Desconhecida</p> <p>2.3 Induzida por drogas e toxinas</p> <p>2.4 Associada a</p> <p>2.4.1 Doenças do tecido conjuntivo (DTC)</p> <p>2.4.2 Infeção HIV</p> <p>2.4.3 Hipertensão portal (HTPP)</p> <p>2.4.4 Cardiopatias congénitas (CC)</p> <p>2.4.5 Schistosomiase</p> <p>2.4.6 Anemia hemolítica crónica</p> <p>2.5 Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HTPRN)</p> <p>1<sup>o</sup> Doença veno-oclusiva pulmonar e/ou hemangiomatose capilar pulmonar</p> <p><b>3 – Hipertensão pulmonar por doença cardíaca esquerda</b></p> <p>3.1 Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo</p> <p>3.2 Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo</p> <p>3.3 Doença valvular</p> <p><b>4 – Hipertensão pulmonar devida a doença pulmonar e/ou hipoxemia</b></p> <p>4.1 Doença pulmonar obstrutiva crónica</p> <p>4.2 Doença intersticial pulmonar</p> <p>4.3 Outras doenças pulmonares com padrão misto obstrutivo e restritivo</p> <p>4.4 Patologia respiratória do sono</p> <p>4.5 Hipoventilação alveolar</p> <p>4.6 Exposição crónica a alta altitude</p> <p>4.7 Anomalias do desenvolvimento</p> <p><b>5 – Hipertensão pulmonar tromboembólica crónica</b></p> <p><b>6 – Hipertensão pulmonar por mecanismo multifatorial ou desconhecido</b></p> <p>6.1 Doenças hematológicas: síndromes mieloproliferativas, esplenectomia</p> <p>6.2 Doenças sistémicas, sarcoidose, histiocitose pulmonar de células de Langherans, linfangioleiomiomatose, neurofibromatose, vasculites</p> <p>6.3 Doenças metabólicas: doença do armazenamento do glicogénio, doença de Gaucher, doenças da tiroide</p> <p><b>6.4</b> Outras: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crónica em hemodiálise compressão dos vasos pulmonares (adenopatia, tumor)</p>
---

Quadro 3 - Classe Funcional OMS na hipertensão pulmonar

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

Quadro 4 - Esquema das 10 categorias básicas da Doença Vascular Pulmonar na população pediátrica

<b>Esquema das 10 categorias básicas da Doença Vascular Pulmonar na população pediátrica</b>	
<b>Categoria</b>	<b>Descrição</b>
1	Doença hipertensiva vascular pulmonar pré-natal ou de desenvolvimento
2	Maladaptação pulmonar vascular perinatal
3	Doença cardiovascular pediátrica
4	Broncodisplasia pulmonar
5	Doença hipertensiva vascular pulmonar pediátrica isolada (HAP pediátrica isolada)
6	Doença hipertensiva vascular pulmonar multifatorial em síndromes malformativos congénitos
7	Doença pulmonar pediátrica
8	Doença tromboembólica pediátrica
9	Exposição a hipoxia hipobárica
10	Doença vascular pulmonar associada a outras doenças sistémicas