

Hipertensão Arterial Pulmonar – Relato de Caso

Demis Mota

Discente do Curso de Medicina da Universidade Severino Sombra,
Vassouras/RJ
demisninja@hotmail.com

Sebastião David Santos-Filho

Docente, Disciplina de Biofísica e Fisioterapia, Curso de
Medicina da Universidade Severino Sombra, Vassouras/RJ
santosfilho@uss.br

Resumo: Nos últimos anos observou-se grande avanço no que se refere a novas alternativas terapêuticas para o tratamento da HAP, o que possibilitou uma mudança significativa na evolução dos pacientes. O conhecimento aprofundado sobre sua fisiopatologia, viabilizou a identificação de fatores de risco bem definidos, além de condições clínicas que levam ao desenvolvimento da patologia. E atualmente, objetiva-se cada vez mais identificar as situações em que o diagnóstico precoce se torna possível, a fim de se evitar a progressão da doença. Essas mudanças refletem não só na melhoria da qualidade de vida dos pacientes, mas também no aumento da sobrevida dos mesmos. O presente artigo objetivou relatar o caso de uma paciente portadora de HAP, que foi atendida no setor de emergência de um hospital universitário, localizado no interior do estado do Rio de Janeiro.

Palavras-chave: Hipertensão Arterial Pulmonar. Diagnóstico. Tratamento.

Pulmonary Arterial Hypertension - Case Report

Abstract. In recent years there has been great progress in regard to new therapies for the treatment of PAH, which has significantly altered the outcome. The detailed knowledge about its pathophysiology, enabled the identification of risk factors well defined, and clinical conditions that lead to development of pathology. And now, the objective is increasingly identifying the situations in which early diagnosis is made possible, in order to prevent disease progression. These changes reflect not only on improving the quality of life of patients but also in increasing the survival of them. This paper aimed to report the case of a patient with PAH, which was seen in the emergency department of a university hospital, located within the state of Rio de Janeiro.

Keywords: Pulmonary Arterial Hypertension. Diagnosis. Treatment.

Introdução

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) pode ser definida como uma situação clínica de alta gravidade caracterizada pela elevação sustentada da pressão arterial pulmonar (PAP), aumento progressivo na resistência vascular pulmonar e trombose *in situ*, levando à insuficiência ventricular direita progressiva e então ao óbito (Sbano et al., 2004; Lapa et al., 2006; Silva et al., 2009).

A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia considera HAP quando a pressão média de artéria pulmonar for maior que 25 mmHg, em repouso, ou maior que 30 mmHg, ao exercício, com pressão de oclusão da artéria pulmonar menor que 15 mmHg e resistência vascular pulmonar maior que 3 mmHg (SBPT, 2005). Sbano e colaboradores, 2004, afirmam que o conhecimento a respeito dos níveis de PAP, independente de sua etiologia, é imprescindível para o manuseio adequado do paciente.

A HAP pode ser decorrente de diversas situações clínicas, como por exemplo, insuficiência ventricular esquerda, doenças do tecido conectivo, embolia pulmonar crônica, entre outras (Channick & Williamsom, 2004).

De acordo com o encontrado no estudo de Callou & Ramos, 2009, A HAP é classificada em três subgrupos, a hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) – quando nenhum fator causal pode ser determinado; a hipertensão arterial pulmonar familiar (HAPF) e a hipertensão arterial pulmonar relacionada a fatores de risco ou a condições associadas (HAPA), podendo estar relacionada a cardiopatias, colagenoses, doença tromboembólica, infecção por HIV, drogas, toxinas, parasitas (*Schistosoma mansoni*), entre outros. A HAPI é uma desordem rara, que ocorre esporadicamente; dados norte-americanos descrevem sua predominância em mulheres jovens na relação de 5:1 se comparada aos homens, sendo pouco descrita na gravidez, apresentando uma incidência nesse caso de cerca de 1/500.000 por ano (Callou & Ramos, 2009). A média de idade ao diagnóstico é de 36 anos (Yumi Konno et al., 2008). Contudo, não existem dados que caracterizem a população de pacientes portadores de HAP no Brasil, o que com certeza dificulta o desenvolvimento de protocolos de investigação e tratamento para nossa população.

No que se refere ao diagnóstico, Rubin, 2004, relata que em muitos casos ele é tardio, uma vez que os sintomas são inespecíficos e se confundem com os de outras doenças mais frequentes. A dispneia progressiva aos esforços é o sintoma inicial em 90% dos casos, sendo a astenia, a fadiga, a dor torácica, pré-síncope e síncope, edema periférico e palpitações, os sintomas menos frequentes (Runo & Loyd, 2003).

Ao exame físico, pode-se observar 2ª bulha hiperfonética em foco pulmonar e, à medida que progride para comprometimento de câmaras cardíacas direitas, percebe-se edema periférico, estase jugular, refluxo hepatojugular, hepatomegalia, 3ª e/ou 4ª bulha, onda V e sopro compatíveis com insuficiência tricúspide. Já na radiografia de tórax, só acontecem alterações tardiamente, sendo possível observar dilatação de câmaras cardíacas direitas e de artérias pulmonares, podendo por vezes, serem identificadas áreas de parênquima pulmonar com pobreza vascular (Runo & Loyd, 2003).

Runo & Loyd, 2003, consideram o ecocardiograma transtorácico como o método não-invasivo de escolha para rastreamento diagnóstico da HAP, pois além de permitir a avaliação da função ventricular direita, tamanho das câmaras cardíacas direitas e pressão

sistólica de artéria pulmonar, através da medida da velocidade do jato de regurgitação tricúspide, ele ao mesmo tempo descarta alterações em cavidades esquerdas como causa de HAP. Contudo, há restrições relativas a esse método, que é o fato dele ser realizado em repouso e algumas alterações só poderem ser identificadas ao exercício.

A tomografia computadorizada (TC) de tórax é fundamental para descartar doenças pulmonares parenquimatosas e o eletrocardiograma pode evidenciar desvio do eixo elétrico para direita, onda P apiculada, hipertrofia ventricular direita (ondas R proeminentes em derivações anteriores à direita) e padrão *strain* de sobrecarga ventricular direita. Deverão ser realizados também exames laboratoriais, como sorologia para HIV, provas para descartar doenças reumatológicas e provas de função hepática, a fim de descartar condições associadas (Runo & Loyd, 2003).

No que se refere às provas de função pulmonar comumente são normais, havendo a possibilidade de ocorrer distúrbio ventilatório restritivo leve e diminuição da difusão do monóxido de carbono (Runo & Loyd, 2003).

O cateterismo cardíaco possibilita a avaliação das pressões no interior da artéria pulmonar, bem como do átrio direito, ventrículo direito, do débito cardíaco e resistência pulmonar, dados importantes para se estabelecer a gravidade e o prognóstico (Sbano et al., 2004; Runo & Loyd, 2003).

O tratamento da HAP inclui medidas gerais, além da utilização de novas drogas visando a inibição da proliferação celular ou aumento da apoptose, vasodilatação ou inibição da vasoconstrição e inibição da inflamação e de mediadores pró-trombóticos ou aumento de seus antagonistas (Farber & Loscalzo, 2004). O padrão-ouro no tratamento da HAP é a prostaciclina intravenosa (Epoprostenol) com efeito vasodilatador, antiplaquetário e antiproliferativo, porém há outros análogos com vias diversas de administração, como Beraprost (oral); Treprostinil (subcutânea); Iloprost (inalatória). O inibidor dos receptores da endotelina-1, bosentan, tem apresentado bons resultados, administrado via oral, com relatos de melhora na capacidade física, nas variáveis hemodinâmicas e na sobrevida (Barreto & Lopes, 2004).

Mesmo não havendo estudos clínicos controlados, existem evidências de que pacientes anticoagulados possuem maior sobrevida. O uso de warfarin, mantendo-se o INR (International Normalized Ratio) entre 2,0 e 2,5 é recomendado. E para controlar a disfunção ventricular direita, a digoxina é a droga mais utilizada. Diuréticos como furosemida e espironolactona colaboram no controle da congestão sistêmica, entretanto deve-se ter o cuidado de não diminuir de forma excessiva a pré-carga ventricular direita e assim, piorar o débito cardíaco. O uso crônico de oxigênio domiciliar é também recomendado para pacientes com pressão arterial de oxigênio abaixo de 60 mmHg (Barreto & Lopes, 2004).

O uso do inibidor da 5-fosfodiesterase (5-PD) sildenafil tem apresentado também bons resultados, melhorando a hemodinâmica e a capacidade funcional, entretanto são necessárias diversas administrações diárias, o que representa um alto custo. Novos inibidores da 5-PD foram aprovados para o tratamento da disfunção erétil, como o tadalafil e o vardenafil, sendo uma das principais características desses agentes a maior meia vida, porém foram realizados poucos estudos sobre sua eficácia e segurança (Michelakis et al.,

2003).

Em casos selecionados, além do tratamento medicamentoso, pode-se realizar a atrioseptostomia, a fim de melhorar a sintomatologia; e ainda como recurso final em pacientes com disfunção ventricular refratária ao tratamento medicamentoso, existe o transplante pulmonar ou cardiopulmonar, com morbi-mortalidades semelhantes. Contudo, o surgimento de novas drogas que vem beneficiando a qualidade de vida e sobrevida dos pacientes, poderá retardar a decisão pelo transplante pulmonar (Barreto & Lopes, 2004).

Relato do caso

Paciente feminina, 55 anos, negra, aposentada (costureira), casada, evangélica, não tem filhos, natural do Município de Mendes/RJ, foi atendida no setor de emergência de um hospital universitário, localizado no interior do estado do Rio de Janeiro, em 06//05/2010, com quadro de dispnéia ao mínimo esforço e em repouso, há aproximadamente 5 meses, associado à edema de MMII, aumento do volume abdominal e tosse seca noturna.

Histórico: Cirurgia de retirada de cálculos na vesícula em setembro de 2007; Hipertensão Arterial Sistêmica - HAS há 25 anos; Asma há mais ou menos 20 anos; Epilepsia há mais ou menos 20 anos; Catapora aos 22 anos.

Há mais ou menos 3 anos iniciou quadro de mal estar, artralgias e dores fortes nas pernas. Realizou exames de raios X, Eletrocardiograma - ECG, Ecocardiograma – ECO e exame de sangue, tendo sido satisfatórios todos os resultados.

No entanto, em 2009, tendo subido alguns lances de escadas ao visitar um paciente, sentiu-se muito cansada. Sendo assim, novamente realizou exame de raios X e ECO, cujos resultados indicaram cardiomegalia e insuficiência cardíaca, iniciando então o tratamento com pneumologista, não apresentando, contudo, nenhuma melhora.

Em 20/03/2010, consultou-se com um cardiologista que solicitou um novo ECO, tendo esse sido realizado em 29/03/2010 e cujo resultado evidenciou um aumento do A e V direito, com pressão de AD estimada em 15mmHg, dilatação de tronco da artéria pulmonar, insuficiência tricúspide moderada com pressão sistólica da artéria, estimada em 72mmHg e VE apresentando disfunção diastólica tipo 1.

Histórico fisiológico: Menarca aos 13 anos; Menopausa aos 52 anos.

Histórico familiar: Mãe falecida de AVE aos 62 anos; Pai falecido de enfisema pulmonar e Insuficiência Respiratória aos 50 anos; Irmão com HAS.

Histórico social: Mora com esposo e 5 cachorros em um sítio com casa de alvenaria, água de mina, luz elétrica e rede de esgoto; Tabagista social na adolescência; Etilista desde os 22 anos até os 49 anos (ingeria cachaça, cerveja e qualquer outra bebida alcoólica).

Exame físico: Ectoscopia e SV - Hipocorada (+/4+), hidratada, acianótica, anictérica, apirética, dispnéica, enchimento capilar lentificado (>2 seg). PA: 125x85 mmHg; FC: 96 bpm; FR: 19 irpm; T ax: 36,3C; Cabeça e pescoço - turgor jugular patológico; AR: MVUA s/ RA; ACV: RCR, 3T (B3), BNF, SS ou ES,P2>A2; AD: Abd atípico, flácido, indolor a palpação superficial, doloroso a palpação profunda em região hipogástrica. Refere dor tipo cólica. Ausência de massas ou visceromegalias.

Membros: MMSS: pulsos radiais palpáveis, simétricos e de boa amplitude; MMII: presença de edema (4+/4+), panturrilhas livres; ALoc.: deambula com dificuldade devido a dispnéia.

A paciente foi admitida na Clínica Médica Feminina do citado hospital com quadro de dispnéia aos mínimos esforços, com início há aproximadamente 3 anos e piora significativa há mais ou menos 5 meses, quando então foi constatada a presença de edema de MMII.

Há 3 dias apresentou quadro de precordialgia, tipo fisgada/pontada, com duração superior a 20 minutos e de forma constante, intensidade moderada (nota 5/10), piorando com a inspiração profunda, tosse e movimentos leves, apresentando alívio com repouso e uso de dipirona.

A paciente negou alergia medicamentosa e afirmou HAS de longa data.

Histórico da internação: D1 - 07/05: Dor a palpção profunda em região hipogástrica; D2 - 08/05: Melhora do edema de MMII. Enchimento capilar (>2seg); D3 - 09/05: Paciente refere cansaço a médios esforços. Edema de MMII (+/4+). PA de difícil aferição, pulsos muitos finos. Lactato: 8.5; D4 - 10/05: Abdômen não doloroso. MMII presença de edema bilateralmente (3+/4+). Segue com dispnéia aos mínimos esforços. Quadro hipotensivo apresentando melhoras. Enchimento capilar (>2seg). Lactato: 10.8; D5 - 11/05: Peso: 72Kg. ACV: RCR, 4T (B3 de VD e B4 de VE), bulhas hipofonéticas, desdobramento largo de B2 com componente P2>A2, SS ou ES. Edema de MMII (2+/4+); D6 - 12/05: Peso: 71,2Kg. Ao exame físico corada. Edema de MMII (2+/4+), pulsos finos e de baixa amplitude. Foram colhidas enzimas cardíacas após dor torácica. ÀS 15 horas, CK – 67, CK MB – 21; às 19 horas, CK – 65, CK MB – 17; D7 - 13/05: Peso: 71,1Kg. Edema de MMII (+/4+). Lactato: 11.5. Ácido Úrico: 9.3mg/dl; D8 - 14/05: Peso: 71,3Kg; D9 - 15/05: sem alterações; D10 - 16/05: sem alterações; D11 - 17/05: sem alterações; D12 - 18/05: Dor em região escapular D de forma constante e baixa intensidade, associado pela mesma a posição viciosa em leito. INR: 2,99; D13 - 19/05: INR: 2,38; D14 - 20/05: INR: 3,16.

Alta hospitalar: A paciente ficou internada por 14 dias. Resultados de exames deste período: Mucoproteína: 4mg/dl; PCR: 12mg/dl .

Medicação da Alta: Marevan; Digoxina; Furosemida em caso de edema; Oxigênio noturno contínuo e diurno intermitente – cedida pela Secretaria de Saúde Municipal; Solicitado TC de tórax para realização ambulatorialmente; Bosentana; Orientada para anticoagulação e retorno ambulatorial.

Discussão

Este estudo relata o caso clínico de uma paciente com HAP atendida no setor de emergência de um hospital universitário, localizado no interior do estado do Rio de Janeiro em 06/05/2010.

O sintoma clínico apresentado mais importante foi a dispnéia, seguido de edema e dor. Resultado semelhante também foi encontrado no estudo realizado por Mendes e colaboradores (2009).

Em relação às causas da HAP, a paciente apresentou insuficiência ventricular esquerda

após a realização do ECO, o que possivelmente pode-se indicar como uma das causas, conforme encontrado também por Channick & Williamson (2004).

O primeiro exame de imagem a ser realizado em pacientes com suspeita de HAP é o estudo ecocardiográfico, um método diagnóstico extremamente sensível e não-invasivo que serve para avaliar a função ventricular direita, o que traduz comprometimento evolutivo da doença, sendo importantíssimo no acompanhamento seqüencial dos pacientes com HAP. É através dele que se detecta as causas cardiológicas da patologia, como por exemplo, a disfunção ventricular direita, doença na válvula mitral e também a presença de *shunts* intracardiácos (Miranda *Apud* Ricachinevesky & Amantea, 2005).

Considerando os dados expostos, juntamente com o tempo de dispeia até o diagnóstico, pode-se afirmar que o diagnóstico de HAP é feito tardiamente. De acordo com o encontrado na literatura, o tempo médio estimado para o diagnóstico é de cerca de 24 meses e no caso apresentado esse tempo foi de aproximadamente 36 meses, o que evidencia o retardo no diagnóstico, o que pode justificar o número de pacientes que se encontram com o quadro bem avançado da doença (SBPT, 2005).

Quanto aos objetivos terapêuticos da HAP, devem visar a inibição da proliferação celular ou aumento da apoptose, vasodilatação ou inibição a vasoconstrição e inibição da inflamação e de mediadores pró-trombóticos ou aumento de seus antagonistas (Thomson, Machado & Puciulo, 2000). E apesar do progresso no tratamento da HAP ter sido atingido nos últimos anos, apresentando melhora do prognóstico e da qualidade de vida, a terapêutica específica fundamentada em mecanismo moleculares, celulares e genéticos ainda não foi atingida.

Na paciente do caso apresentado foram administrados anticoagulante (marevan), digitálico (digoxina), diurético (furosemida), antagonista do receptor de endotelina (bosentan), além de oxigênio noturno contínuo e diurno intermitente, o que viabilizou sua alta e colaborou para a melhora do quadro.

Conforme evidenciado pelas Diretrizes Brasileiras para Manejo da Hipertensão Pulmonar (2005), os anticoagulantes orais são recomendados para todos os pacientes com HAP, salva a contra-indicação, em virtude da tendência à trombose vascular pulmonar observada nos mesmos, relacionada, à maior atividade plaquetária e menor atividade fibrinolítica local.

No estudo de Callou & Ramos (2009), evidenciou-se o efeito benéfico dos digitálicos quando utilizados a curto prazo, com melhora do débito cardíaco e redução dos níveis de epinefrina circulante. São indicados no caso de arritmia atrial com o objetivo de controlar a frequência cardíaca, ou em casos de IVD (IIBc).

Conforme descrito nas Diretrizes Brasileiras para Manejo da Hipertensão Pulmonar, o uso da digoxina na HAP ainda é controverso, apesar de algumas evidências o sustentarem. Como agente inotrópico, é o principal foco de discussão, pois até que ponto ela consegue contrapor o efeito inotrópico negativo dos bloqueadores de canal de cálcio, não foi ainda completamente determinado, embora esse efeito lhe tenha sido creditado. Em contrapartida, o uso de digoxina em pacientes com HAPI demonstrou reversão da atividade neurohormonal existente, diminuindo o nível sérico das aminas simpatomiméticas (Rich et al., 1998).

No que se refere ao uso de diuréticos, ele dependerá da condição relacionada à hipertensão

pulmonar, devendo ser administrado com cautela, evitando-se a diminuição excessiva da pré-carga e também o aumento da viscosidade sanguínea.

No estudo de Channick e colaboradores, 2001, o uso de antagonistas dos receptores A e B da endotelina I, determinou melhora nos parâmetros hemodinâmicos, queda da resistência vascular pulmonar, da pressão arterial pulmonar média e da pressão do átrio direito, além de melhorar a classe funcional e retardar a indicação de transplante pulmonar.

Considerações Finais

Nas últimas décadas, tem-se observado um grande avanço no conhecimento da fisiopatologia da hipertensão pulmonar, o que possibilita identificar fatores de risco bem definidos e também quais as condições clínicas responsáveis pelo seu desenvolvimento. Isso possibilitou uma melhor classificação dos quadros de hipertensão pulmonar, baseada na investigação sistematizada desses quadros, o que permite um correto manuseio terapêutico.

Atualmente, busca-se cada vez mais identificar as situações onde o diagnóstico precoce se torna possível, com a finalidade de se instituir medidas terapêuticas em uma fase mais inicial da doença, evitando-se assim sua progressão.

O tratamento convencional da HAP consiste na anticoagulação crônica, controle da disfunção ventricular direita, uso de oxigênio domiciliar e vasodilatadores. Existem algumas evidências de que pacientes anticoagulados possuem maior sobrevida. Omuso de warfarin, mantendo-se o INR (International Normalized Ratio) entre 2,0 e 2,5 é recomendado. A fim de controlar a disfunção ventricular direita, a digoxina é a droga mais utilizada. Diuréticos como furosemida e espironolactona colaboram no controle da congestão sistêmica, contudo deve-se ter o cuidado de não diminuir de forma excessiva a pré-carga ventricular direita o que pode piorar o débito cardíaco. O uso crônico de oxigênio domiciliar é recomendado nos pacientes com pressão arterial de oxigênio abaixo de 60 mmHg.

Em pacientes com disfunção ventricular refratária ao tratamento medicamentoso, há a alternativa do transplante pulmonar ou cardiopulmonar, com morbi-mortalidades semelhantes, como recurso final.

Pode-se afirmar que o uso de antagonistas dos receptores de endotelina 1 (bosentan) ou inibidores da fosfodiesterase, associados às prostaciclina pode apresentar melhorar da sobrevida e dos parâmetros hemodinâmicos e até mesmo retardar o transplante pulmonar.

Com a apresentação desse relato de caso, acreditamos que mesmo não sendo uma amostra significativa, os achados são relevantes, uma vez que fornecem informações sobre as características clínicas dos pacientes portadores de HAP, além de dar a devida importância ao diagnóstico adequado.

Mesmo diante dos benefícios comprovados das drogas descritas neste relato, torna-se ainda necessário e fundamental observar e comparar entre as modalidades terapêuticas a melhora da sobrevida, na qualidade de vida, bem como quais os efeitos adversos em longo prazo.

Referências

- Sbano, J. C. N., Tsutsui, J. M., Terra-Filho, M., Mathias Junior, W. (2004) “Papel da ecodopplercardiografia na avaliação da hipertensão arterial pulmonar”. *J. bras. pneumol.*, São Paulo, v. 30, n. 1, fev. Endereço: www.scielo.br. Acesso em 15/08/2010.
- Lapa, M. S., Ferreira, E. V. M., Jardim, C., Martins, B. do C. dos S., Arakaki, J. S. O., Souza, R. (2006) Características clínicas dos pacientes com hipertensão pulmonar em dois centros de referência em São Paulo. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo, v. 52, n. 3, jun. Endereço: www.scielo.br. Acesso em 15/08/2010.
- Silva, D. R., Gazzana, M. B., John, A. B., Siqueira, D. R., Maia, A. L. S., Barreto, S. S. M. (2009) Hipertensão arterial pulmonar e doenças da tireoide. *J. bras. pneumol.* vol. 35, n.2d, pp. 179-185. Endereço: www.scielo.br. Acesso em 15/08/2010.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes Brasileiras para Manejo da Hipertensão Pulmonar. (2005) *J Bras Pneumol.* 31(Suppl 2): S1-S31. Endereço: www.scielo.br. Acesso em 15/08/2010.
- Channick, R. and Williamsom, T. L. (2004) Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Clin* 22(3): 441-52. Endereço: www.ncbi.nlm.nih.gov. Acesso em 15/08/2010.
- Callou, M. R. de A. and Ramos, P. R. M. (2009) Hipertensão arterial pulmonar. *Arq. Bras. Cardiol.* São Paulo, v. 93, n. 6, dez. Endereço: www.scielo.br. Acesso em 15/08/2010.
- Yumi Konno, F., Santos F. dos, Pinho, F. M. de., Massabki, P. S., Arakaki, J. S. O., Dracoulakis, S. (2008) Hipertensão arterial pulmonar: revisão do tratamento e perspectivas. *Rev Soc Bra Clin Med* 6(3): 105-114. Endereço: www.lildbi.bireme.br. Acesso em 15/08/2010.
- Rubin, L. J. (2004) American College of Chest Physicians. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 126(1 Suppl):4S-6S.
- Runo, J. R. and Loyd, J. E. (2003) Primary pulmonary hyper tension. *Lancet* 361:1533-1544.
- Farber, H. W. and Loscalzo, J. (2004) Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 351:1655- 65.
- Barreto, A. C. and Lopes, A. A. (2004) Como deve ser tratada a hipertensão arterial pulmonar? *Rev. Assoc. Med. Bras.* São Paulo, v. 50, n. 3, set. Endereço: www.scielo.br. Acesso em 15/08/2010.
- Michelakis, E. D., Tymchak, W., Noga, M., Webster, L., Wu, X. C. (2003) Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 108: 2066-9.
- Mendes, A. A., Roncal, C. G. P., Costa, V. L. V. da, Japyassu, A. A., Oliveira, F. R. A., Sepúlveda, D. L., Silva, C. A., Albuquerque, E. S., Melo, R. J. V. de, Loureiro, R., Muniz, M. T. C. (2009) Hipertensão pulmonar associada à síndrome da imunodeficiência adquirida: apresentação de cinco casos e revisão da literatura. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* vol. 42, n.4. Endereço: www.scielo.br. Acesso em 15/08/2010.

Miranda, P. J., DeFronzo, R. A., Califf, R. M., Guyton, J. R. (2005) Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J.* 149:33-45.

Thomson, J. R., Machado, R. D., Puciulo, M. W. (2000) Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPRII, a receptor of the TGF- β family. *J Med Genet* 37:741-45.

Rich, S., Seidlitz, M., Dodin, E., Osimani, D., Judd, D., Genthner, D. (1998) The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest.*114(3):787-92.

Channick, R. N., Simonneau, G., Silbon, O., Robbins, I. M. (2001) Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 358:1119-23.