



O ESTADO DA ARTE PARA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR: ÊNFASE EM MODELOS EXPERIMENTAIS

Sweltton Rodrigues Ramos da Silva (FACULDADE MAURÍCIO DE NASSAU)

Laura de Sousa Gomes Veloso (UFPB)

laurasgveloso@hotmail.com

Thaís Porto Ribeiro (FACULDADE MAURÍCIO DE NASSAU)

Resumo: A pressão arterial pulmonar (HAP) é uma patologia hemodinâmica onde há uma vasoconstrição nas artérias pulmonares causando um hiperfluxo acima dos parâmetros normais de 25mmHg em pressão arterial pulmonar em repouso (PAPm) e 30mmHg no esforço. Observando que há um índice maior de população com a HAP, faz-se necessário aprofundar a discussão multidisciplinar a respeito da hipertensão pulmonar, desenvolvendo subsídios para que condutas terapêuticas sejam melhores direcionadas aos aspectos fisiopatológicos da HAP. Assim, o presente estudo tem por objetivo conhecer as atuais produções científicas a respeito dos modelos experimentais empregados no tratamento da HAP, no intervalo dos últimos dez anos. Trata-se, portanto, de uma revisão bibliográfica, do tipo descritiva e de abordagem qualitativa. Das 30 produções científicas encontradas, 5 foram selecionadas e analisadas após a aplicação dos critérios de inclusão. Os autores corroboram em relação aos modelos experimentais podem conduzir para uma inovação terapêutica, através da indução via monocrotalina, que se mostrou como uma técnica eficaz para instalação das alterações ocasionadas pela HAP em 5 dos estudos analisados. Ressalta-se que a produção científica acerca da Hipertensão Arterial Sistêmica no Brasil ainda é incipiente, sugerindo necessidade de novas pesquisas, sobretudo no âmbito de promoção da saúde e prevenção de agravos que possibilitará um direcionamento para gestores e profissionais da saúde.

Palavras-Chaves: Hipertensão Arterial Pulmonar; Modelos Experimentais; Monocrotalina; Tratamento na HAP.

Abstract: Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) is a hemodynamic pathology where there is a vasoconstriction in the pulmonary arteries causing a hyperflow above the normal parameters of 25mmHg in resting pulmonary artery pressure (PAPm) and 30mmHg in the effort. Observing that there is a greater population index with PAH, it is necessary to deepen the multidisciplinary discussion regarding pulmonary hypertension, developing subsidies so that therapeutic conducts are better directed to the pathophysiological aspects of PAH. Thus, the present study aims to know the current scientific production regarding the experimental models used in the treatment of PAH, in the interval of the last ten years. It is, therefore, a bibliographical review, descriptive type and qualitative approach. Of the 30 scientific productions found, 5 were selected and analyzed after applying the inclusion criteria. The authors corroborate that the experimental models may lead to a therapeutic innovation, through induction via monocrotaline, which proved to be an effective technique to install the changes caused by PAH in 5 of the studies analyzed. It should be emphasized that the scientific production about Systemic Arterial Hypertension in Brazil is still incipient, suggesting the need for new research, especially in the field of health promotion and the prevention of diseases that will allow a direction for health managers and professionals.

Keywords: Pulmonary Arterial Hypertension; Experimental Models; Monocrotaline; Treatment in PAH.



1. INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) é uma doença hemodinâmica (estudo fisiológico da circulação do sangue) progressiva, que ocorre pela falha na passagem de sangue pelas artérias pulmonares, aumentando a pressão arterial pulmonar em repouso (PAPm) cerca de 25mm Hg e 30mm Hg no exercício, causando sobrecarga no coração, ou seja, o aumento da resistência vascular pulmonar. Também pode ser desencadeada por destruição do parênquima pulmonar, presença de hipoxemia e/ou hipercapnia ou obstrução do leito vascular por trombos (Manole, 2014), apresenta também uma resistência vascular superior a 3 unidades de madeira e pressão capilar pulmonar inferior a 15 mm Hg (Foshat e Boroumand, 2017), vale ressaltar que esses valores podem ser modificados na idade e no gênero.

Com isso os pacientes com hipertensão arterial pulmonar apresentam alterações fisiopatológicas que promovem um alto risco de para mortalidade, sendo necessária a avaliação de estudos experimentais pré-clínicos e clínicos para entender as características da doença, como a vasoconstrição e remodelamento obstrutivo da parede dos vasos pulmonar e intolerância progressiva do esforço, decorrente da insuficiência cardíaca direita e perda dos mecanismos de adaptação do ventrículo direito ou VD e mecanismos celulares de desenvolvimento da doença.

Com uma incidência maior em mulheres cerca de 2:1(Ministério da Saúde), e uma incidência de 25 milhões de pessoas atingidas, 2,4 casos por milhão por ano de incidência, 15 casos por milhão é a prevalência, no entanto dentre os caso 40% dos pacientes são inoperáveis e, até 35% deles apresenta hipertensão pulmonar persistente ou recorrente após cirurgia (Associação Europeia de Hipertensão Pulmonar, 2016) a HAP pode ocorrer também em recém-nascidos com divergências clínicas.

No estudo de SERRANO e colaboradores (2009), a HAP era subdividida em dois grupos, como primária sendo Hipertensão Pulmonar Idiopática (HPI) quando não havia uma causa aparente, já a Hipertensão Pulmonar Secundária (HPS) está correlacionada com alterações cardíacas ou pulmonares, ou ambas, causando sobrecarga de volume e pressão. Após a primeira descrição de um paciente com HP através de cateterismo no ano de 1950 foram desenvolvidas propostas de classificação, assim a mais aceita foi descrita em 1988 no Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar Primária, na França, onde foi adotada pela OMS (Organização Mundial de Saúde). Mas em 2003 no III Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar, foi protocolado classificação para HAP (Esquema 1).

Segundo JÚNIOR (2014), além da classificação etiopatogênica, há também a classificação funcional. Segundo *New York Heart Association*, modificada para HP/OMS, onde decreve que a primeira classe são indivíduos com hipertensão pulmonar (HP), mas que não lá limitações de atividades físicas; Na segunda classe são pacientes com HP com pouca limitação às atividades; Na terceira classe o portador de HP são condicionados ao repouso e apresentam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope, à qualquer esforço; Já na quarta classe é a população comHP com sintomas ou incapacidade para realizar qualquer atividade física e apresentam sinais de falência excessiva, dor torácica ou pré-síncope.

Visto que a HAP é uma forte ameaça à saúde pública, estudos sobre sua origem, causas, prevalência, e tratamento são de suma importância. Com isso os modelos experimentais tornam-se fundamentais para o desenvolvimento de estudos clínicos.

2. METODOLOGIA:

Tratou-se de um estudo descritivo, com abordagem qualitativa, realizado mediante a análise de artigos disponíveis on-line na base de dados Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Pubmed*. Utilizou-se também como fontes secundárias para análise os Trabalhos de Conclusão de Curso, Dissertações, Teses e livros disponíveis em acervos públicos de bibliotecas locais. O período da busca abrangeu artigos publicados entre 2006 e 2016, com coleta realizada de março de 2017. Como critérios de inclusão optaram-se pelos artigos que apresentassem os seguintes descritores previamente definidos como palavras-chave dos resumos: HAP (Hipertensão Arterial Pulmonar), Modelos Experimentais, Monocrotalina, Tratamento da HAP.

Inicialmente foram identificados xx artigos, considerando os seguintes filtros: artigos publicados em texto completo e em língua portuguesa; disponível na íntegra na internet; país de origem: Brasil; base de dados BVS, Scielo e Pubmed; publicados nos anos de 2006- 2016; com país de afiliação: Brasil, Portugal.

3. OBJETIVOS: Conhecer as atuais produções científicas, a partir de modelos experimentais, os métodos de tratamento mais recentes e eficazes empregados no tratamento da HAP, no intervalo dos últimos dez anos.

4. DESENVOLVIMENTO:

Essa patologia é caracterizada pela resistência vascular pulmonar que está relacionada com algumas alterações fisiológicas como a vasoconstrição e remodelamento obstrutivo da parede dos vasos pulmonar decorrente à proliferação exacerbada de células do endotélio, e patológico como a inflamação e trombose. Assim podendo ocorrer insuficiência cardíaca por conta da falha dos pulmões em fluir o sangue, e o coração se sobrecarrega e não consegue impulsioná-lo devidamente, a insuficiência cardíaca pode ocorrer também por alterações estruturais do coração.



Esquema1: Classificação da Hipertensão Arterial Pulmonar proposta e revisada no Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar em 2003.

Fonte: Adaptação de SERRANO, TIMERMAN, STEFANINI, 2009.

Podemos observar que os pacientes com HAP apresenta um quadro clínico decorrente das restrições acentuadas da rede vascular pulmonar, associado com o baixo débito cardíaco como dispneia, fadiga crônica, letargia, síncope e pré-síncope, além de dor na região torácica por realizar esforço presente na dilatação do tronco da artéria pulmonar e/ou isquemia do ventrículo direito, podendo apresentar com menos frequência tosse, hemoptise, e rouquidão devido a dilatação da artéria pulmonar principal.

Essas alterações fisiológicas são decorrentes as estresses oxidativos que levam à mudanças nos níveis de proteínas como o Fator de Transformação do Crescimento (*transforming growth factor* ou TGF) responsáveis pelo controle de proliferação celular e alterações nos processos inflamatórios que controlam a síntese de prostaciclina, um vasodilatador que interfere na adesão plaquetária evitando trombos. Esses fatores foram observados inicialmente em modelos experimentais.

Com isso os modelos experimentais fazem parte do processo de pesquisa sobre as patologias. Através deles podemos entender a doença, como se manifesta, assim compreendendo os mecanismos fisiopatológicos de instalação da doença, para uma pesquisa de tratamento eficaz. Durante anos estudos tem associado diferentes modelos animais para caracterizar as diversas fases da doença arterial pulmonar.

4.1 Modelos experimentais

Os modelos experimentais discutidos na literatura permitem o desenvolvimento de inovações terapêuticas e conhecimento sobre a gênese da doença arterial pulmonar. Entre os modelos de utilização de animais em experimentação estabelecidos e consolidados na literatura incluem a monocrotalina, *Shunt* sistêmico-pulmonar, hipóxia.

4.1.1 Monocrotalina

Segundo POLONIO e colaboradores (2012) a monocrotalina substância derivada da planta *Crotalaria spectabilis*, neste modelo experimental são utilizados ratos Wistar (*Ratus norvegicus*), antigamente os animais eram submetido à ingestão da semente, mas na atualidade recebem uma dose sob a administração subcutânea ou intraperitoneal a qual é suficiente para induzir rapidamente à doença vascular pulmonar na ausência de doença cardíaca e pulmonar intrínseca, desenvolvendo a HAP após a oxidação no fígado, dentro de quatro horas gera seu metabólito pirrólico, que atinge o pulmão, havendo danos sobre a vasculatura pulmonar, tendo como alvo diversas proteínas e peptídeos do endotélio vascular causando aumento da camada média das artérias, e, dentro de 24 a 48 horas após sua administração e com 22 dias já há a presença da hipertrofia ventricular direita e vasculite mononuclear onde sugerindo assim o seu valor como um modelo animal de hipertensão arterial pulmonar (Esquema 2).



Esquema 2: Cascata de evento da ativação da monocrotalina

Fonte: SILVA; PORTO; VELOSO, 2017.

4.1.2 *Shunt* sistêmico-pulmonar

Outro modelo é o *Shunt* sistêmico-pulmonar ou pneumonectomia, é o procedimento onde o animal é submetido a uma cirurgia na região torácica para que haja constrição da artéria e após a liberação do vaso haja um hiperfluxo causando alterações estruturais e mudança hemodinâmica.

Os animais foram anestesiados com isoflurano a 2,5% em câmara anestésica, este procedimento foi mantido durante toda a cirurgia; em seguida, os animais foram intubados com um cateter Jelco[®] 14G (Johnson & Johnson, São José dos Campos, Brasil) e acoplados em um ventilador mecânico para roedores (Harvard modelo 683; Harvard Apparatus Co., South Natick, MA, EUA). (POLONIO, ACENCIO, PAZETTI, ALMEIDA, CANZIAN, SILVA, PEREIRA, e SOUZA, 2012).

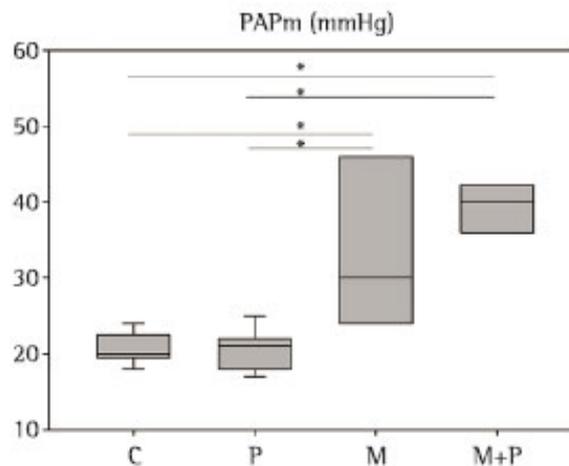


Imagem 1: Comparação da pressão média de artéria pulmonar (PAPm), em mmHg entre o grupo controle (C), pneumonectomia (P), monocrotalina (M) e monocrotalina+pneumonectomia (M+P). $p * < 0,001$.
Fonte: POLONIO, ACENCIO, PAZETTI, ALMEIDA, CANZIAN, SILVA, PEREIRA, e SOUZA, 2012

4.1.3 Hipóxia

Já o modelo experimental por hipóxia os animais passam por exposição reduzida ao O_2 , como consequência ocorre estresse oxidativo, além de modificar o metabolismo das enzimas antioxidante. Com isso a alteração nesse mecanismo de sinalização pode ocorrer à perda de antiproliferativos na circulação pulmonar acarretando resistência vascular dando origem a HAP.

4.2 Fatores da Vasodilatação

Vasodilatadores como prostacilina e o óxido nítrico (NO) função de antiproliferativo do endotélio, já o NO está relacionado com a gênese de GMP cíclico intracelular, em contrapartida enzimas como a fosfodiesterase 5 que degrada o GMP cíclico podem atuar no remodelamento vascular, e a prostacilina é um inibidor da adesão plaquetária e crescimento celular (LOPES, 2005), a função principal da serotonina na HAP seria à indução de hiperplasia e hipertrofia das células musculares lisas.

Como vimos anteriormente a HAP atinge cerca de duas vezes mais as mulheres que os homens, estão relacionados com os níveis de hormônios sexuais como o estrógeno endógeno, comportando-se como scavenger de radicais livres, é capaz de modular o estresse oxidativo.

4.3 Fatores de Vasoconstrição

Outro fator de relevância é a alteração do tônus e remodelamento vascular com a participação do endotélio, exceto a presença de pró-tromboticos (presença de anticorpos, antifosfolípidos e hiperhomocistemia), além da disfunção endotelial de mecanismos pró-coagulantes através da trombomodulina que é um proteoglicano com propriedades relacionadas à trombina, “o que ativa a proteína C que, por sua vez, degrada os fatores V e VIII da coagulação” (LOPES, 2005), assim em um paciente com HAP apresenta níveis plasmáticos de trombomodulina baixos acarretando baixos níveis de proteína C. Com isso o paciente com hipertensão arterial



pulmonar apresentam alterações coagulativo, desenvolvendo um alto risco de tromboembólicos.

Segundo LOPES (2005) um fator de vasoconstrição é a pela ET-1, um potente peptídeo vasoconstritor sintetizado predominantemente por células endoteliais, com ação mitogênica, de proliferação sobre as células, inflamatória. Não estoques de sua produção, assim estímulos específicos induzem sua síntese e secreção em minutos. Existem dois receptores da endotelina, sendo a endotelina A (ET_A) que são encontrados nas células musculares lisas e miócitos cardíacos, e a endotelina B (ET_B) que são localizados em células endoteliais e musculares lisas.

A partir dessas informações, é constatado que o NO (óxido nítrico) é um vasodilatador eficaz, inibindo a atuação de fosfodiaseses e dilatando os vasos com baixas doses tendo efeito quase que específico na musculatura lisa pulmonar sem causar hipotensão sistêmica.

4.3 TRATAMENTO

4.3.1 Tratamento Farmacológico Clínico

Para o tratamento da HAP algumas medidas terapêuticas com drogas adjuvantes para o controle dos sintomas como o uso de diuréticos usado para sinais e sintomas de falência ventricular direito com a presença de retenção hídrica, edema periférico, congestão hepática e ascite, anticoagulantes utilizado em pacientes com a HAP com maior risco de trombose. Além da vacina para influenza e pneumococo assim reduzindo o risco de infecções respiratórias. O uso de sildenafil que são inibidores da fosfodiesterase, assim aumentando o GMPc no músculo liso ocorrendo o relaxamento da via sanguínea, podemos ainda citar a utilização de fármacos que agem na via do óxido nítrico, atuando na NO-sintase estimulando a vasodilatação além de inibir a proliferação das células musculares lisas. Testes em animais do tipo suíno na Dinamarca com o uso do sildenafil e NO, mostram que a resistência vascular pela a indução de NO é reduzido em duas horas de tratamento, já com o uso do sildenafil a resistência é revertida por completo dentro de uma hora de tratamento e nos animais controle mantiveram-se com alta resistência durante todo o estudo.

4.3.2 Tratamento Farmacológico Experimental

Dentro dos estudos selecionados, mostram a efetividade de fármacos como captoril e do sulforafano nas alterações hemodinâmicas derivadas da HAP. Segundo PASCOAL (2014), o captopril é inibidor da enzima conversora de angiotensina, o que impede a angiotensina I se converter em angiotensina II que causaria vasoconstrição, derivando um hiperfluxo nas artérias pulmonares. Após a indução da HAP com monocrotalina em ratos Wistar foi analisado um aumento significativo da pressão arterial pulmonar, e em seguida um grupo foi tratado com captopril 100 mg.kg⁻¹, onde evidenciou uma redução da PAPm quando comparado ao grupo controle, além de reverter a disfunção autonômica. Já CONZATTI (2016) relata que o sulforafano um fitoquímico que inibe o estresse oxidativo na remodelação do ventrículo direito, de forma que induz a síntese de enzimas antioxidantes, após a indução da HAP no sétimo dia através da monocrotalina, um grupo de ratos do tipo Wistar foram

tratados com sulfarafano 2,5 mg/kg i.p até o vigésimo dia, onde foram analisador através da ANOVA pós operatório.

Resultados:

Após a coleta de estudos publicados nos últimos dez anos, foram selecionados cinco estudos, onde os mesmos destacam o modelo via monocrotalina e sua eficácia na pesquisa, além de possibilitar uma nova terapêutica no tratamento da HAP.

A Tabela 1 analisa os efeitos fisiológicos dentro dos modelos experimentais encontrados na literatura, onde nos estudos selecionados os autores apresentam a ação do modelo via monocrotalina como eficaz para desencadeamento dos sintomas semelhantes à HAP, quando comparado a outros modelos experimentais. Onde descrevem que houve alterações hemodinâmicas como aumento da pressão arterial pulmonar, aumento significativo do ventrículo direito, hipoxemia, hiperventilação compensatória.

TÍTULO	MODELO EXPERIMENTAL	MÉTODO	EFEITO	AUTORES
Comparação de dois modelos experimentais de hipertensão pulmonar	Monocrotalina e monocrotalina+pneumonectomia	Foram utilizados 80 ratos Sprague-Dawley, onde foram divididos em quatro grupos: controle, monocrotalina (M), pneumonectomia (P) e monocrotalina+pneumonectomia (M+P). Para a análise estrutural, 40 animais (10/grupo) foram cateterizados após 28 dias para a medição dos valores hemodinâmicos e sacrificados, obtendo-se tecidos cardíaco e pulmonar.	Os grupos M e M+P apresentaram hipertensão pulmonar em relação aos demais. Houve um aumento significativo da relação VD/VE+S no grupo M+P em relação aos demais. Não houve diferenças significativas entre os grupos M e M+P quanto à área da camada média das artérias pulmonares, dosagens de IL-1 e PDGF ou sobrevida.	POLÔNIO <i>et al.</i> , 2012.
Efeitos cardiovasculares e respiratórios Do tratamento com captopril em ratos Submetidos à hipertensão arterial Pulmonar com monocrotalina	Monocrotalina	Grupos de ratos Wistar foram tratados com uma injeção subcutânea de MCT (60 mg.kg ⁻¹) para indução da HAP.	Os resultados mostraram que a HAP foi totalmente induzida no grupo MCT, evidenciada por uma elevação do índice pulmonar. A análise gasométrica e respiratória evidenciou a ocorrência de hipoxemia e hiperventilação compensatória.	PASCOAL, 2014.
Efeitos do sulfarafano sobre o	Monocrotalina	Foram utilizados 44 ratos machos Wistar pesando	Após 7 dias se estabeleceu a HAP.	CONZATTI, 2016.



remodelamento do ventrículo Direito e estado redox em modelo de hipertensão arterial Pulmonar		aproximadamente 250 gramas, foram divididos em grupos da seguinte maneira: Grupo Controle (C) (n=10), Grupo Controle com Sulforafano (CS) (n=10), Grupo Monocrotalina (M) (n=12), Grupo Monocrotalina com Sulforafano (MS) (n=12), A hipertensão arterial pulmonar foi induzida por injeção intraperitoneal (i.p.) de monocrotalina no grupo M e MS. Para a indução de hipertensão arterial pulmonar, os ratos dos grupos M e MS receberam dose única intraperitoneal de 60 mg/kg de monocrotalina (Crotaline –C240 SIGMA) (SINGAL et al., 2000)		
Implantação do modelo de hipertensão arterial pulmonar induzida por monocrotalina em ratos : avaliação eletrocardiográfica	Monocrotalina	O modelo experimental de Hipertensão Arterial Pulmonar induzida por monocrotalina em ratos Wistar machos adultos no laboratório cardiovascular de esforço, através da determinação da atividade elétrica cardíaca pelo registro do eletrocardiograma, da pressão arterial sistêmica, da reatividade vascular e da histologia cardíaca, pulmonar e hepática.	Os animais tratados com monocrotalina apresentaram aumento do peso relativo cardíaco e pulmonar, aumento da espessura arterial pulmonar, hipertrofia ventricular direita, megalocitose hepática, redução do peso corpóreo, alterações eletrocardiográficas indicativas de risco de morte súbita, redução da pressão arterial média e diminuição da resposta máxima à noradrenalina da artéria pulmonar.	CABRINI, 2009.

Tratamento com lodenafila no modelo de hipertensão pulmonar induzida por monocrotalina em ratos	Monocrotalina	Foram utilizados 30 ratos do tipo Sprague-Dawley que foram randomicamente distribuídos em três grupos: controle, monocrotalina (modelo experimental) e lodenafila (modelo experimental e tratado com 5 mg/kg lodenafila v.o. por 28 dias).	Foram determinados a hipertrofia ventricular direita (HVD) e os níveis de IL-1 em fragmentos de pulmão. O grupo monocrotalina apresentou valores significativamente maiores de PAPm, HVD e IL-1 em comparação aos grupos controle e lodenafila. A lodenafila pode prevenir o desenvolvimento de HP, HVD e inflamação.	POLONIO <i>et al.</i> , 2014.
-------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------

Tabela 1: Avaliação dos estudos realizados com modelos experimentais na HAP

Fonte: SILVA; PORTO; VELOSO, 2017.

Considerações finais: As alterações genéticas é um dos fatores responsáveis tais como fatores de crescimento devido a TGF- β (*transforming grow factor*) importante para os processos de inflamação, imunidade, ou até mesmo a proliferação celular. E mesmo com o tratamento farmacológico, os modelos experimentais são importantes para a contínua exploração de meios mais eficazes para o tratamento da HAP e os seus sinais e sintomas, assim adaptando estes modelos para os ensaios para conhecer os mecanismos e impactos da reabilitação. Através dos modelos experimentais, pesquisadores cada vez mais trazem em suas pesquisas inovações para o tratamento da doença, possibilitando uma vida de qualidade para a população portadora da HAP. O modelo induzido por monocrotalina se mostra o mais eficaz, por trazer as alterações mais similares possível da patologia original.

REFERÊNCIAS

ACTELION PHARMACEUTIC LTDA. **Hipertensão arterial pulmonar (HAP)**. Disponível em: <http://www.hap-info.com.pt/assets/Brochura_HAP.pdf>. Acesso em: 22 mar. 2017.

ALMEIDA, Dirceu. **Insuficiência Cardíaca**. Disponível em: <<http://www.medicinaatual.com.br/doencas/insuficiencia-cardiaca.html>>. Acesso em: 23 mar. 2017.

BARRETO, Alessandra; FRANCHI, Sônia; PEREIRA, Alexandre; LOPES, Antonio. **Hipertensão arterial pulmonar. Fisiopatologia, aspectos genéticos e resposta ao uso crônico do sildenafil**. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0066-782x2005001500015&script=sci_arttext>. Acesso em: 24 mar. 2017.



CABRINI, Fernanda Penereiro Henrique. **Implantação do modelo de hipertensão arterial pulmonar induzida por monocrotalina em ratos : avaliação eletrocardiográfica.** Disponível em: <<http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/?code=000443360&fd=y>>. Acesso em: 15 mar. 2017.

CALLOU, Marlene Rau de Almeida; RAMOS, Paulo Roberto Miranda. **Hipertensão arterial pulmonar.** Arq. Bras. Cardiol. vol.93 no.6 supl.1 São Paulo Dec. 2009. Disponível: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2009001300016&script=sci_arttext&tlng=pt>. Acesso em: 03 mar. 2017.

CONZATTI, Adriana. **Efeitos do Sulforafano sobre o Remodelamento do Ventrículo Direito e Estado Redox em Modelo de Hipertensão Arterial Pulmonar.** Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/143610/000996642.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 12 mar. 2017.

DIAS, Olívia Meira; BALDI, Bruno Guedes; COSTA, André Nathan; CARVALHO, Carlos Roberto Ribeiro. **Combinação de fibrose pulmonar e enfisema: uma doença cada vez mais reconhecida.** J. bras. pneumol. vol.40 no.3 São Paulo May/June 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-37132014000300304&script=sci_arttext&tlng=pt>. Acesso em: 14 mar. 2017.

DORNAS, Ana Paula Alves Valle; CAMPOS, Frederico Thadeu Assis Figueiredo; REZENDE, Cláudia Juliana; RIBEIRO, Carlos Alberto; AMARAL, Nilson Figueiredo; CORRÊA, Ricardo de Amorim. **Sarcoma intimal de artéria pulmonar: um diagnóstico diferencial do tromboembolismo pulmonar crônico.** J. bras. pneumol. vol.35 no.8 São Paulo Aug. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-37132009000800015&script=sci_arttext&tlng=es>. Acesso em: 15 mar. 2017.

FERNANDES, Paulo Manuel Pêgo-; WEREBE, Eduardo de Campos; CARDOSO, Paulo Francisco Guerreiro; PAZETTI, Rogério; OLIVEIRA, Karina Andrighetti de; SOARES, Paula Roberta Otaviano; JATENE, Fabio Biscegli. **Modelo experimental de perfusão pulmonar isolada em ratos: técnica e aplicações em estudos de preservação pulmonar.** J. bras. pneumol. vol.36 no.4 São Paulo July/Aug. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-37132010000400015&script=sci_arttext&tlng=es>. Acesso em 04 mar. 2017.

FERREIRA, Eloara Vieira Machado; ARAKAKI, Jaquelina Sonoe Ota; Neder, José Alberto. **Hipertensão arterial pulmonar.** Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=3481&fase=imprime>. Acesso em: 10 mar. 2017.

Guia de pneumologia / coordenação deste guia Sonia Maria Faresin... [et al.]. –2. ed. – Barueri, SP: Manole, 2014. – (Séries guias de medicina ambulatorial e hospitalar / editor da série Nestor schor).

JUNIOR, Aguinaldo Figueiredo de Freitas; BACAL, Fernando; JUNIOR, José de Lima Oliveira; SANTOS, Ronaldo Honorato BARROS; MOREIRA, Luiz Felipe Pinho;



SILVA, Christiano Pereira; MANGINI, Sandrigo; CARNEIRO, Rodrigo Moreno Dias; FIORELLI, Alfredo Inácio; BOCCHI, Edimar Alcides. **Impacto do sildenafil sublingual na hipertensão pulmonar de pacientes com insuficiência cardíaca.** Arq. Bras. Cardiol. vol.92 no.2 São Paulo Feb. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2009000200008&script=sci_arttext&tlng=pt>. Acesso em: 11 mar. 2017.

JÚNIOR, Lauro Martins. **Hipertensão Pulmonar.** Rev. Faculdade Ciências Médicas Sorocaba, v.16, n.4, p.161-163, 2014. Disponível em: <<https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/viewFile/20883/pdf>>. Acesso em: 10 mar. 2017.

LAPA, Monica Silveira; FERREIRA, Eloara Vieira Machado; JARDIM, Carlos; MARTINS, Barbara do Carmo dos Santos; ARAKAKI, Jaqueline Sonoe Ota; SOUZA, Rogerio. **Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients in two reference centers in the city of Sao Paulo.** Rev. Assoc. Med. Bras. vol.52 no.3 São Paulo May/June 2006. Disponível: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302006000300012&script=sci_arttext&tlng=es>. Acesso em: 13 mar. 2017.

MACHADO, Roberto Ferreira Pinto. **Sickle cell anemia-associated pulmonary arterial hypertension Hipertensão arterial pulmonar associada à anemia falciforme.** Jornal Brasileiro de Pneumologia 2007 - Volume 33 - Número 5. Disponível em: <http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_artigo.asp?id=191>. Acesso em: 21 mar. 2017.

MARTINS, Paula Cristina Correia; BOTELHO, Filomena; CABRITA, António. **Modelo de hipertensão pulmonar com monocrotalina : estudo ecocardiográfico e anatomopatológico.** Coimbra : [s.n.], 2010. Disponível em: <<https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/17902>>. Acesso em: 20 mar. 2017.

MEYER, Gisele; MORAES, Beatriz; PUCHASLK, Márcia; CAMARGO, José. **HIPERTENSÃO PULMONAR: AVANÇOS TERAPÊUTICOS.** Disponível em <<http://sociedades.cardiol.br/sbc-rs/revista/2004/01/artigo15.pdf>>. Acesso em: 22 mar. 2017.

PASCOAL, Verônica Lourenço Wittmer. **Efeitos cardiovasculares e respiratórios do Tratamento com captopril em ratos submetidos à Hipertensão arterial pulmonar com monocrotalina.** Disponível em: <http://portais4.ufes.br/posgrad/teses/tese_8428_Tese%20Ver%F4nica%20Louren%E7o%20Wittmer%20Pascoal.pdf>. Acesso em: 12 mar. 2017.

PFEIFFER, Maria Eulália Thebit. **Hipertensão Arterial Pulmonar: Abordagem Clínica, Diagnóstica e Avaliação Funcional.** Rev DERC. 2014. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/sbc-derc/revista/2014/20-2/pdf/07-hipertensao.pdf>>. Acesso em: 16 mar. 2017.

PFIZER. **Hipertensão Pulmonar.** Disponível em <<http://www.pfizer.com.br/sua-saude/hipertensao-pulmonar>>. Acesso em: 02 mar. 2015.

POLÓNIA, Jorge; RAMALHINHO, Vítor; MARTINS, Luís; SAAVEDRA, João. **Normas sobre Detecção, Avaliação e Tratamento da Hipertensão Arterial da Sociedade**



Portuguesa de Hipertensão. Sociedade Portuguesa de Hipertensão, Lisboa, Portugal. Rev Port Cardiol 2006.

POLONIO,Igor; ACENCIO,Milena; PAZETTI,Rogério; ALMEIDA,Franciane; CANZIAN,Mauro; SILVA,Bárbara; PEREIRA,Karina; SOUZA,Rogério. **Comparação de dois modelos experimentais de hipertensão pulmonar.** Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132012000400007>. Acesso em: 06 mar. 2017.

POLONIO,Igor; ACENCIO,Milena; PAZETTI,Rogério; ALMEIDA,Franciane; CANZIAN,Mauro; SILVA,Bárbara; PEREIRA,Karina; SOUZA,Rogério. **Lodenafil treatment in the monocrotaline model of pulmonary hypertension in rats.** Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4201173/>>. Acesso em: 06 mar. 2017.

RICACHINEVSKY, Cláudia Pires; AMANTÉA, Sérgio Luís. **Manejo farmacológico da hipertensão arterial pulmonar.** J. Pediatr. (Rio J.) vol.82 no.5 suppl.0 Porto Alegre Nov. 2006. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572006000700005>. Acesso em: 16 mar. 2017.

RODRIGUES, Tânia Raquel Dias; SOUSA, Ana Patrícia Fontes de; SILVA, Amélia Maria Lopes Dias da. **Papel da adenosina na insuficiência cardíaca num modelo animal de hipertensão pulmonar.**UTAD- Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, 2016. Disponível em:< <https://repositorio.utad.pt/handle/10348/6387>>. Acesso em: 17 mar. 2017.

ROMANO, Silvana Elena. **Hipertensão Arterial Pulmonar Biomarcadores em hipertensão arterial pulmonar.** Disponível em: <https://www.gskmedicos.com.br/content/dam/global/hcpportal/pt_BR/campaigns/Dra-Silvana-Elena-Romano.pdf>. Acesso em 14 mar. 2017.

Série Atualização e Reciclagem em Pneumologia. Editores da séries: Jaqueline Sonoe Ota Arakaki, Mônica Corso Pereira, Oliver Nascimento. Vol 3- **Fisioterapia Respiratória.**- Editores: Lara Maris Nápolis, Luciana Dias Chavegato, Oliver Nascimento—SP: Editora Atheneu,2011.

SERRANO Jr., Carlos V.; Timerman, Ari; Stefanini, Edson. **Tratado de Cardiologia SOCESP-** 2. ED.- Barueri, SP: Manole, 2009.

SIQUEIRA, Rafaela; BELLÓ-KLEIN, Adriane. **A influência do estrogênio na hipertensão arterial pulmonar : papel do estresse oxidativo.** Disponível em: < <http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/37037>> Acesso em: 30 mar. 2017.

TAUIL, Karla Andréia Mêtte Waldrich; AMADO, Veronica Moreira; SANTOS, Carlos Eduardo Ventura Gaio dos. **Avaliação das propriedades mecânicas do sistema respiratório de ratos com hipertensão arterial pulmonar e sepse.** UnB-Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, 2014. Disponível em: <<http://repositorio.unb.br/handle/10482/16927>>. Acesso em: 02 mar. 2017