MARCELO LUIZ DA SILVA BANDEIRA

ANÁLISE DO PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E ECOCARDIOGRÁFICO DE 103 PACIENTES PORTADORES DE HIPERTENSÃO PULMONAR DOS GRUPOS 1, 4 E 5 ACOMPANHADOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina (Cardiologia) da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção de título de Mestre em Cardiologia

Orientadores: Dr. Marcelo Iorio Garcia
Dr. Sérgio Salles Xavier

Rio de Janeiro
2013

"ANÁLISE DO PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E ECOCARDIOGRÁFICO DE 103 PACIENTES PORTADORES DE HIPERTENSÃO PULMONAR DOS GRUPOS 1, 4 E 5 ACOMPANHADOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA"

Marcelo Luiz da Silva Bandeira

Orientadores: Dr. Marcelo Iorio Garcia
Dr. Sergio Salles Xavier

Dissertação de Mestrado submetida ao programa de Pós-graduação em Medicina (Cardiologia) da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Cardiologia.

Aprovada por:

_____

Prof. Dr. Luiz Lazzarini

_____

Dr Edison Ramos Migowski de Carvalho

_____

Prof. Dr. Ronaldo de Souza Leão Lima

Rio de Janeiro
2013

Esse trabalho é dedicado ao meu irmão Luiz Sérgio da Silva Bandeira, que agora me ilumina de uma fonte inesgotável de energia, a maior de todas elas ... E dedico também aos profissionais, famílias e portadores de Hipertensão Pulmonar, em especial a família Tayt-Sohn, que transformaram um tema de Mestrado numa meta a ser cumprida ...

“O esforço só é expresso em recompensa, quando uma pessoa se recusa a desistir”.

Napoleon Hill, autor norte-americano

AGRADECIMENTOS

Inicialmente , agradeço aos meus pais Luiz Odilon Gomes Bandeira e Maria Raimunda da Silva Bandeira ("Dica") responsáveis por criar a base que me tornou sólido e por me dar o amor da forma mais genuína. À minha irmã Ana Cristina da Silva Bandeira, a comprovação de que anjos existem e eles não se restringem aos céus ...

Agradeço à mulher da minha vida, Erica Lima Ramos Bandeira, seu surgimento e permanência na minha vida me tornaram um homem completo e seu amor me mantém seguindo em frente ...

Às minhas filhas Marina e Natália, o surgimento de vocês na minha vida como dois divisores de águas distintos fizeram com que a frase de Napoleon Hill se tornasse a definição das minhas ações em uma frase... Por causa de vocês desenvolvi a Síndrome de Super-Homem, onde todos os obstáculos são vistos como potencialmente transponíveis ...

Aos meus colegas das equipes de Enfermagem e Médica da Unidade Coronariana do Hospital Pró-Cardíaco, incentivadores incondicionais desta "saga" que é a formação acadêmica e facilitadores do meu desenvolvimento profissional, fazendo questão de destacar os representantes desta extensa lista: Roberta Schneider (minha segunda irmã adotada há 20 anos), Roberto Esporcatte, Ricardo Mourilhe, Fernando Rangel, Marcelo Imbroinise Bitencourt, Daniel Setta, Pedro Paulo Sampaio, Fernanda d'Araujo Costa Ferreira (meu outro anjo da guarda), Gustavo Duque, Ana Lúcia Cascardo, Viviany Goldberg, Claudia Weksler, Andréia Martins e Roberta Pimentel .

Ao responsável por instalar o sentimento de dever a ser cumprido dentro deste universo chamado de Hipertensão Pulmonar, professor Daniel Waetge, cujo primeiro contato foi no meu R1 de Clínica Médica, este trabalho e os resultados aqui apresentados representam também a sua saga, sem a qual muitos não teriam nem mesmo a dignidade de lutarem por suas vidas…

Ao Dr Sérgio Salles, represento apenas mais um da lista interminável de admiradores e defensores formados por suas orientações e espero que um dia possa seguir sua trilha …

Ao Dr Marcelo Iorio Garcia, aquele que foi o grande responsável imediato pelo início desta jornada , mais do que um orientador, tornou-se meu mentor, espero um dia desenvolver suas inúmeras virtudes profissionais, seja na assistência, docência, pesquisa, gestão de pessoas … E acima de tudo, meu exemplo a ser seguido !

À enfermeira Josiane Deodato, que surgiu como uma aliada na aquisição de informações durante a seleção dos pacientes, se tornou uma pessoa muito querida e mais uma incentivadora incondicional, meu muito obrigado…

E por fim , agradeço a um "recém-adotado" irmão , Luiz Gustavo Pignataro Bessa, aquele que realmente sabe o que vivenciei para chegar até aqui, e chegaremos ainda mais longe, podem ter certeza …

RESUMO

BANDEIRA, Marcelo Luiz da Silva. Análise do perfil clínico-epidemiológico e ecocardiográfico de 103 pacientes portadores de Hipertensão Pulmonar dos Grupos 1, 4 e 5 acompanhados em um centro de referência. Rio de Janeiro, 2012. Dissertação de Mestrado em Cardiologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Fundamento. A Hipertensão Pulmonar (HP) é uma síndrome determinante de um quadro de insuficiência ventricular direita progressiva cujo difícil manuseio exige que estes pacientes sejam preferencialmente encaminhados para centros de referência. Pouco se conhece acerca das etiologias encontradas nos diferentes centros brasileiros, da gravidade da sua apresentação clínica e de dados referentes ao nível de escolaridade e raça

Objetivos. Caracterizar o perfil de pacientes admitidos em um centro universitário de referência; a prevalênca de diferentes etiologias associadas a HP; e identificar a presença de marcadores de gravidade nesta amostra como um todo e em subgrupos etiológicos, raciais e com diferentes níveis de escolaridade

Métodos. Estudo observacional seccional de uma série de casos admitidos consecutivamente para avaliação em um centro de referência

Resultados. Foi encontrado um predomínio do sexo feminino (72%), raça branca (63%), média de idade de 47 anos, com 33.5% dos pacientes tendo pelo menos segundo grau completo. As etiologias mais freqüentes foram idiopática (33%), tromboembólica (22.3%) , congênitas (18.4%) e doença mista do tecido conjuntivo (5.8%). A classe funcional mais prevalente à admissão é a CF II (49.4%). Mais de 65% dos pacientes apresentam-se com disfunção de VD e insuficiência tricuspídea avançadas. A forma idiopática, pacientes de raça branca e de menor nível escolar tendem a se apresentar com classes funcionais mais avançadas e maior grau de comprometimento do VD .

Conclusões. : Há um predomínio da forma idiopática na nossa casuística e, apesar do predomínio da classe funcional II, o perfil ecocardiográfico sugere que a nossa amostra apresente maior gravidade se comparada a outros centros. Forma idiopática, raça branca e menor nível de escolaridade correlacionam-se com maior gravidade da apresentação clínica da síndrome.

Identificadores: Hipertensão pulmonar, gravidade, ecocardiograma, perfil, centro de referência, raça, escolaridade

ABSTRACT

Bandeira M.L.S. Clinical, epidemiological and echocardiographic features of 103 WHO Group 1, 4 and 5 pulmonary hypertension patients at a university based referral centre. Rio de Janeiro, 2012. Dissertação de Mestrado em Cardiologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Background. Pulmonary hypertension (PH) is a syndrome characterized by a progressive right-sided heart failure whose management require referral to specialized PH centres. There are few published evidence regarding not only the main aetiologies related to PH at brazilian centres but also data related to severity of clinical presentation, race and educational level

Objectives. Describe medical profile of patients admitted at a university based referral centre; prevalence of different aetiologies PH – related; characterize severity of these patients at the moment of the first evaluation as whole and in subgroups according to aetiology, race anda educational level

Methods. Cross-sectional study of case series of PH patients

Results. This case series had predominantly patients of White race (63%), women (72%), mean age of 47, with 33.5% having at least 8 years of schooling. The most frequent aetiologies were idiopathic (33%), chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH - 22.3%), congenital heart disease (CHD -18.4%) and mixed-connective tissue disease (MCTD-5.8%) . Most prevalent functional class was II (49.4%). More than 65% had advanced right ventricular dysfunction and tricuspid regurgitation. Idiopathic subgroup, White and patients with less than 4 years of schooling had more advanced functional classes and worse right ventricular impairment

Conclusions. Idiopathic was the main condition in this case series and, despite having preponderance of functional class II, echocardiographic data suggest a greater severity IF compared to other PH centres. Idiopathic form, White race and lower educational level are associated with a more severe clinical presentation of this syndrome

Key words: pulmonary hypertension , severity, echocardiogram, profile, referral centre, race, level of schooling

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Número de artigos sobre HP na base de dados MEDLINE em cada ano citado

Figura 2 - Fluxograma de seleção dos pacientes do estudo

Figura 3 - Distribuição percentual de raça e naturalidade

Figura 4 – Distribuição percentual do nível de escolaridade

Figura 5 – Distribuição percentual da classe funcional na admissão ao HUCFF

Figura 6 – Distribuição percentual da amostra de 51 pacientes conforme número de critérios de gravidade na admissão

Figura 7 – Análise comparativa da presença de Gravidade Maior e Gravidade Menor nos diferentes subgrupos

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição percentual das diferentes etiologias e subgrupos de HP

Tabela 2 – Dados clínicos representados como variáveis contínuas

Tabela 3 – Distribuição percentual de medicações em uso pelos pacientes no momento da admissão ao centro de referência ao HUCFF

Tabela 4 : Variáveis ecocardiográficas contínuas avaliadas na admissão ao centro de referência

Tabela 5 – Dados laboratoriais obtidos na admissão

Tabela 6 – Dados hemodinâmicos de 42 pacientes submetidos a CD

Tabela 7 – Distribuição percentual de critérios de gravidade na amostra estudada no momento de admissão ao centro de referência

Tabela 8 - Análise comparativa de características gerais dos 4 subgrupos

Tabela 9 – Análise comparativa de gravidade nos diferentes subgrupos expressa em valores absolutos e porcentagens

Tabela 10 – Comparação do perfil de gravidade entre idiopáticos e não-idiopáticos expressa em valores absolutos e porcentagens

Tabela 11 – Comparação de tempo dos sintomas, idade e PSAP

Tabela 12 – Comparação de tempo dos sintomas, idade e PSAP

Tabela 13 – Comparação de gravidade por nível de escolaridade expressa em valores absolutos e porcentagens

Tabela 14 – Comparação de gravidade por raça expressa em valores absolutos e porcentagens

Tabela 15: Análise comparativa da distribuição percentual de classe funcional na admissão a um centro de referência

LISTA DE SIGLAS

HP	Hipertensão Pulmonar
HPTEC	Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica
HPi	Hipertensão pulmonar idiopática
HP-DC	Hipertensão pulmonar associada a doenças do colágeno
HP-CC	Hipertensão pulmonar associada a cardiopatias congênitas
CD	Cateterismo direito
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
NO	Óxido nítrico
PAPm	Pressão média da artéria pulmonar
PSAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar
PDAP	Pressão diastólica da artéria pulmonar
PAD	Pressão do átrio direito
VD	Ventrículo direito
DC	Débito cardíaco
IC	Índice cardíaco
RVP	Resistência vascular pulmonar
IRVP	Índice de resistência vascular pulmonar
POAP	Pressão de oclusão da artéria pulmonar
CF	Classe funcional
TC6M	Teste de caminhada de 6 minutos
IVD	Insuficiência ventricular direita
MMII	Membros inferiores
II	Intervalo interquartílico
PA	Pressão Arterial
FC	Freqüência Cardíaca
TAPSE	Excursão sistólica do plano anelar tricuspídeo
IT	Insuficiência Tricúspide
OMS	Organização Mundial de Saúde
NYHA	New York Heart Associatio

LISTA DE SÍMBOLOS

mmHg	Milímetros de mercúrio
bpm	Batimentos por minuto
%	Percentual
S’	Velocidade de pico medida pelo Doppler ao nível do anel lateral tricuspídeo

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO **16**

2. REVISÃO DA LITERATURA **17**

2.1 – Definições e classificações **17**
2.2 – Evolução do conhecimento **21**
2.3 – Avaliação da gravidade de apresentação da HP **23**
2.3.1 – Anamnese e exame físico 23
2.3.2 - Exames laboratoriais 25
2.3.3 - Ecocardiograma transtorácico 27
2.3.4 - Outros métodos não-invasivos 29
2.3.5 – Cateterismo cardíaco direito 30

3. OBJETIVOS **30**
3.1 – Geral **30**
3.2 - Específicos **30**

4. METODOLOGIA **31**
4.1 - Delineamento do estudo **31**
4.2 – Local **31**
4.3 - Critérios para definição de Hipertensão Pulmonar **32**
4.4 – Critérios de inclusão **32**
4.5 – Critérios de exclusão **33**
4.6 - Casuística **33**
4.7 – Instrumentos de coleta de dados **34**
4.8 - Plano de análise dos dados **34**
4.9 - Definição de variáveis utilizadas na análise **35**
4.9.1 – Variáveis clínicas 35
4.9.2 - Variáveis laboratoriais 36
4.9.3 - Variáveis ecocardiográficas 37
4.9.4 - Variáveis hemodinâmicas invasivas (obtidas pelo CD) 37

4.9.5 - Variáveis marcadoras de gravidade da doença 38
4.9.6 - Variável de estratificação de gravidade 38
4.10 – Análise estatística 38
4.11 - Aspectos éticos 39

5. RESULTADOS 40
5.1 – ANÁLISE DESCRITIVA GERAL 40
5.2 – ANÁLISE GERAL DA GRAVIDADE DE APRESENTAÇÃO CLÍNICA 46
5.3 – ANÁLISE COMPARATIVA DE SUBGRUPOS ETIOLÓGICOS 48
5.4 - ANÁLISE COMPARATIVA DE GRAVIDADE POR NÍVEL DE ESCOLARIDADE E SUBGRUPOS ÉTNICOS 52

6. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS 54
6.1 – Perfil geral 54
6.2 - Perfil etiológico 55
6.3 - Perfil geral de gravidade 56
6.4 – Perfil comparativo de gravidade por grupos etiológicos 58
6.5 – Perfil de gravidade por grupos raciais e diferentes níveis de escolaridade 59
7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO 60
8. CONCLUSÕES 61
9. REFERÊNCIAS 63
ANEXO I 71

1- INTRODUÇÃO

A Hipertensão Pulmonar (HP) é uma síndrome caracterizada por um aumento na resistência ao fluxo sanguíneo por toda a árvore arterial pulmonar, o que gera repercussões tanto congestivas quanto de baixo débito multiorgânico. O grande desafio do manuseio desta condição clínica consiste em caracterizar precocemente o paciente portador de HP em um modelo clínico-hemodinâmico, permitindo a instituição do tratamento adequado para cada caso [1].

Todo processo de tomada de decisão para traçar o melhor tratamento é baseado no binômio médico-paciente, exigindo que se leve em consideração aspectos culturais, em especial, do paciente que se encontra fragilizado sob o ponto de vista tanto orgânico quanto psicológico[2]. A escolaridade é um dentre vários aspectos envolvidos na caracterização cultural de um indivíduo. A raça também é um elemento de suma importância e de reconhecida relevância na determinação de prognóstico de diversas doenças cardiovasculares, pulmonares e neoplásicas, de modo que sua identificação durante a avaliação clínica não deva ser colocada em um segundo plano.

Após a identificação do indivíduo, a anamnese e o exame físico permitem a obtenção de informações prognóstias valiosas tanto para o diagnóstico diferencial de condições associadas a HP como também para definição de condutas terapêuticas mais agressivas. Relato de síncope, a intensidade dos esforços relacionada ao desencadeamento de sintomas e o diagnóstico sindrômico de insuficiência cardíaca direita permitem uma avaliação clínica completa para estratificação inicial de risco do paciente. Ainda assim, essa avaliação estará sujeita a subjetividade do relato do paciente e a experiência do examinador, o que torna necessário o uso de instrumentos de avaliação mais objetivos e com custos, invasibilidades e poder preditor diversos.

A complexidade do manuseio diagnóstico de um portador de HP, descrita inicialmente por meio de relatos de caso e posteriormente em séries

de casos, levou a criação de centros de referência que sistematizassem a abordagem diagnóstica e seguimento clínico conforme cada tratamento proposto[3]. A criação de diversos centros de referência europeus e norte-americanos motivaram, por sua vez, a formação de registros que funcionam como coortes multicêntricas com o intuito de determinar como estes pacientes evoluem fora de um ensaio clínico randomizado, aliado ao fato desses registros permitirem a geração de hipóteses e a criação e validação de instrumentos de predição clínica[4].

Os dados referentes a prática clínica de centros brasileiros ainda são escassos e restritos, predominantemente, a relatos de caso, enquanto que uma parcela menor refere-se a algumas séries de casos. Atualmente não há registro brasileiro ativo que documente a prática clínica dos diferentes centros de HP no Brasil, tornando fundamental a publicação de novos estudos que demonstrem a prática clínica de diferentes centros. A heterogeneidade dos diversos centros quanto a sua composição de etiologias relacionadas a HP, aos recursos diagnósticos disponíveis e quanto aos profissionais envolvidos na assistência exige a adaptação das diretrizes internacionais a prática clínica de cada serviço.

2 – REVISÃO DA LITERATURA

2.1 - Definições e classificações

Hipertensão pulmonar pode ser definida como sendo um estado hemodinâmico anormal caracterizado por uma redução da complacência arteriolar pulmonar secundária a inúmeros mecanismos fisiopatológicos que culminam em aumento da resistência ao fluxo sanguíneo pela circulação arterial pulmonar. Este estado leva a instalação de uma disfunção ventricular direita progressiva e de diversos sintomas associados como cansaço progressivo aos esforços, ascite, edema de membros inferiores, dor torácica, síncope, podendo culminar no óbito em pouco anos se não for acompanhado de forma adequada.

Diversos recursos diagnósticos podem ser utilizados durante a investigação de um paciente sob suspeita de ser portador de HP, entretanto, o método padrão-ouro para confirmação diagnóstica é o cateterismo cardíaco direito. Este exame consiste na inserção de um cateter via punção venosa profunda (preferencialmente por veia jugular direita) e cuja progressão ao longo de compartimentos vasculares e cavitários permitirá a mensuração de valores de fluxo e pressão, os quais permitirão um entendimento do estado hemodinâmico pulmonar do paciente. Um dos parâmetros avaliados é a pressão pulmonar média (PAPm) , cuja faixa de normalidade varia entre 8 e 20 mmHg , enquanto que valores entre 21 e 24 mmHg permanecem como uma faixa de valores de significado indeterminado[5]. Por conseguinte, valores de PAPm ≥ 25 mmHg estabelecem o diagnóstico hemodinâmico de hipertensão pulmonar, o qual pode ser do tipo pré- ou pós-capilar conforme valores da pressão de cunha ou pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) ; valores ≤ 15 mmHg definem uma HP pré-capilar e POAP > 15 mmHg definem a HP como sendo pós-capilar. Há ainda uma subclassificação hemodinâmica conforme valores do gradiente transpulmonar, que é calculado pela diferença entre a PAPm e POAP; valores ≤ 12 mmHg determinam a *forma passiva*, resultante da transmissão retrógrada de elevações da pressão de átrio esquerdo, enquanto que valores acima de 12 mmHg definem a *forma reativa* e representam um estado de remodelamento vascular pulmonar já instalado e decorrente de uma elevação crônica da pressão venosa pulmonar[6].

Outra forma de avaliação hemodinâmica de pacientes sob suspeita de HP , menos invasiva e que representa o primeiro dado de suspeição para o seu diagnóstico é a ecocardiografia transtorácica bidimensional com Doppler. Este método permite uma estimativa da PSAP a partir do uso da equação de Bernoulli simplificada conforme exposto abaixo:

$$PSAP\ estimada = 4v^2 + PAD\ estimada$$

A variável v representa a medida da velocidade de pico do jato de regurgitação tricuspídeo em metros por segundo (m/s), o que permite calcular o gradiente pressórico de pico VD-AD em mmHg (representado na fórmula pelo componente $4v^2$). Já a variável ***PAD estimada*** representa uma estimativa da pressão de átrio direito em mmHg a partir de medidas do diâmetro da veia cava inferior ao final da expiração e da sua colapsabilidade com a inspiração, ambas visualizadas por meio da janela subcostal e em pacientes que não se encontrem sob ventilação mecânica[7]. Apesar de algumas publicações sugerirem uma PSAP acima de 40 mmHg como sugestiva de HP[8], diretrizes mais recentes estabeleceram um valor de PSAP maior ou igual a 37 mmHg como definidor de um possível diagnóstico ecocardiográfico da doença, independente da presença de outras variáveis ecocardiográficas que a sugiram[6], o que parece ser adequado sob o ponto de vista de prática clínica quando se considera o diagnóstico precoce como um elemento impactante no prognóstico destes pacientes.

A caracterização hemodinâmica da circulação pulmonar destes pacientes por métodos invasivos e/ou não-invasivos associada a caracterização clínica constitui num dos elementos fundamentais para discriminar diferentes grupos associados a essa condição. A classificação mais recente é a de Dana Point de 2008 [9], consistindo nos seguintes grupos :

1. Hipertensão arterial pulmonar

1.1 Idiopática

1.2 Herdada

- 1.2.1 BMPR2
- 1.2.2 ALK1, endoglina (com ou sem telangiectasia hemorrágica hereditária)
- 1.2.3 Desconhecido

1.3 Associada a drogas e toxinas

1.4 Associada a :

1.4.1 Distúrbios do tecido conjuntivo
1.4.2 Cardiopatias Congênitas
1.4.3 Hipertensão portal
1.4.4 Infecção por HIV
1.4.5 Esquistossomose
1.4.6 Anemia hemolítica crônica

1.5 Hipertensão Pulmonar persistente do neonato

1'. Doença pulmonar venooclusiva e/ou hemangiomatose capilar pulmonar

2. Hipertensão pulmonar associada a cardiopatia esquerda

2.1 Cardiopatia relacionada a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo
2.2 Cardiopatia relacionada a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo
2.3 Cardiopatia valvular esquerda

3. Hipertensão pulmonar associada a doenças pulmonares e/ou hipoxemia

3.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica
3.2 Doença pulmonar intersticial
3.3 Outras doenças pulmonares com padrão restritivo ou obstrutivo
3.4 Distúrbios respiratórios durante o sono
3.5 Distúrbios da hipoventilação alveolar
3.6 Exposição crônica à alta altitude
3.7 Anormalidades do desenvolvimento

4. Hipertensão pulmonar causada por doença trombótica e/ou embólica crônica

5. Hipertensão pulmonar por mecanismos multifatoriais e/ou indefinidos

5.1 Desordens hematológicas: doenças mieloproliferativas, esplenectomia
5.2 Desordens sistêmicas: sarcoidose, histiocitose pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatose, neurofibromatose, vasculites
5.3 Desordens metabólica: glicogenoses, doença de Gaucher, desordens tireoidianas
5.4 Outros: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica em hemodiálise

Há ainda uma subclassificação clínica para os casos associados a cardiopatias congênitas em que o paciente pode ser enquadrado em um de quatro fenótipos clínicos diferentes[10], conforme o relato de correção cirúrgica prévia, tamanho e direção do shunt:

a) Síndrome de Eisenmenger: incluem as cardiopatias congênitas com shunts pelo menos bidirecionais a até aqueles com instalação de inversão do shunt no sentido pulmonar-sistêmico. Esse fluxo determina cianose e eritrocitose crônicas associadas a um comprometimento multiorgânico insidioso;

b) Associado a shunts sistêmico-pulmonares: aqui não há cianose em repouso e o shunt ainda é sistêmico-pulmonar; associa-se com diâmetro de CIV > 1.0 cm ou de CIA > 2.0 cm e exige o uso de critérios hemodinâmicos específicos para serem considerados operáveis;

c) Associado a shunts menores: com evolução clínica semelhante a forma idiopática, eles geralmente cursam com diâmetros de CIV ≤ 1.0 cm ou de CIA ≤ 2.0 cm. Neste subgrupo o shunt não é considerado o responsável pela geração da HP;

d) HP pós-correção de shunt: caracterizada pela persistência de HP no pós-operatório imediato ou recorrência da HP vários meses ou anos após a cirurgia, tendo-se descartado quaisquer lesões residuais. Apresentam perfil hemodinâmico e prognóstico semelhantes aos da forma idiopática, com taxa de mortalidade de até 25% em 5 anos em populações pediátricas[11].

2.2- Evolução do conhecimento

O primeiro relato de caso publicado data de 1865 pelo médico austríaco Dr. Julius Klob que descreveu achados de autópsia em um paciente de 59 anos que manifestava antes do óbito edema progressivo de membros inferiores, dispnéia e cianose. Foi destacado neste relato o achado de

estreitamento dos vasos pulmonares de pequeno calibre e que configuravam um aspecto de aterosclerose generalizada, motivo pelo qual recebeu como primeira denominação o termo "endarterite pulmonar deformante"[12]. Entretanto, transcorreram-se aproximadamente 100 anos para que a comunidade científica internacional tivesse um maior entendimento da relevância do tema, quando o professor Hans Gurtner descreveu um surto epidêmico de casos na cidade de Berna na Suíça[13] em paralelo a descrição de surtos semelhantes na Alemanha, Áustria e Estados Unidos, todos eles associados a um maior uso de supressores do apetite como o aminorex e a fenfluramina [14-16]. Face a todos estes relatos, a Organização Mundial de Saúde organizou entre 15 a 17 de outubro de 1973 o I Simpósio Internacional de Hipertensão Pulmonar na cidade de Genebra, culminando na elaboração da primeira classificação de Hipertensão Pulmonar[17]. Desde então, a produção científica nesta área vem aumentando a cada ano conforme pode ser visto na figura 1, que é baseada em informações retiradas da base de dados MEDLINE quando utilizamos os termos de busca "pulmonary hypertension". Se considerarmos apenas publicações brasileiras indexadas nesta base de dados neste mesmo período que avaliaram séries de casos de pacientes adultos acompanhados em centros de referência , restam apenas 9 artigos oriundos de 5 centros brasileiros de HP.

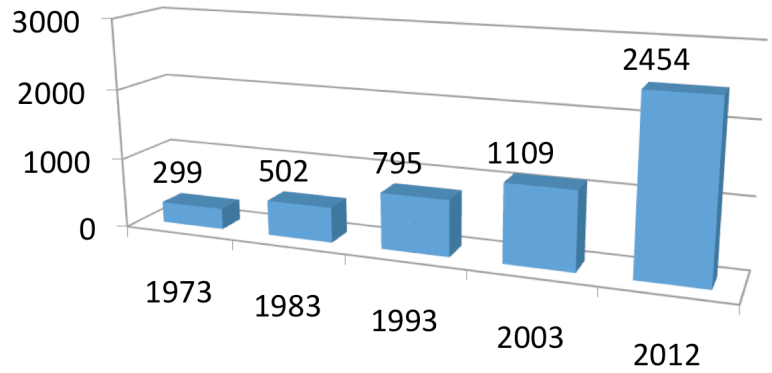

Figura 1: Número de artigos sobre HP na base de dados MEDLINE (eixo vertical) em cada ano citado (eixo horizontal)

O interesse crescente da comunidade científica internacional motivou também a criação de diferentes registros nacionais que expressam a realidade da prática clínica dos diferentes centros de referência em HP. O primeiro registro a ser publicado foi oriundo de centros norte-americanos descrevendo a evolução clínica ao longo de 5 anos de 187 casos de HP idiopática[18,19]. Após esta publicação surgiram diversos outros registros em diferentes países e voltados para diferentes subtipos de HP. Dentre esses pode-se citar o registro norte-americano REVEAL que foi criado para seguimento por pelo menos 5 anos de pacientes portadores de HP do grupo 1 acompanhados em 54 centros desde março de 2006. Um total de 3089 pacientes com critérios hemodinâmicos de HAP foram incluídos até outubro de 2011, configurando no maior registro de pacientes com HAP que se tem conhecimento[20].

2.3- Avaliação da gravidade de apresentação da HP

Diversos fatores foram propostos como preditores de pior evolução clínica e que, por conseguinte, podem ser considerados marcadores de gravidade da doença quando diagnosticada. A estratificação de risco pode ser feita a partir de dados obtidos desde a anamnese e exame físico, passando por métodos laboratoriais, de imagem, funcionais, além da própria avaliação hemodinâmica invasiva. É importante ressaltar que muitos destes dados permitem dimensionar o comprometimento morfofuncional do ventrículo direito (VD) tanto na avaliação inicial quanto no seguimento dos pacientes.

2.3.1 – Anamnese e exame físico:

Uma história clínica direcionada para a caracterização de gravidade deve buscar determinar não apenas a etiologia como também a classe funcional do paciente, sinais de insuficiência ventricular direita e relato prévio de síncope. Todos estes elementos foram considerados preditores de pior evolução a partir de estudos clínicos ou consensos de especialistas.

A classe funcional conforme classificação da OMS - adaptada a partir da graduação proposta pela NYHA - estratifica o paciente em 4 classes[21], a saber:

- Classe I : Pacientes com HP porém sem limitação a atividades físicas. Atividades físicas comuns não causam dispnéia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope;
- Classe II: Pacientes com HP determinando limitação leve a atividades físicas. Ficam confortáveis em repouso. Atividades físicas comuns causam dispnéia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope;
- Classe III: Pacientes com HP determinando limitação importante a atividades físicas. Ficam confortáveis em repouso. Atividades físicas menos intensas do que as convencionais causam dispnéia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope;
- Classe IV: Pacientes com HP incapazes de executar qualquer atividade física sem sintomas. Há presença de sinais e sintomas de insuficiência ventricular direita. Dispnéia e/ou fadiga podem estar presentes mesmo em repouso.

A classe funcional IV na admissão a um centro de referência é considerada preditora de pior prognóstico em estudos de seguimento clínico após início de terapia com epoprostenol[24,25] , treprostinil[26] e bosentana[27]. Diversos registros internacionais também reforçam a importância de classes funcionais mais avançadas (III / IV) como marcadora de desfechos clínicos adversos[22,23,28] .

A síncope é tida consensualmente como evento representativo de disfunção ventricular direita associada a baixo débito sistêmico e que é documentada na apresentação inicial da HP em 12 a 26% dos casos[18,21,22]. Ainda não há trabalhos prospectivos que tenham definido sua importância como fator prognóstico mas na prática clínica de diversos centros de referência em HP ela é considerada como equivalente a uma CF IV.

Dados simples do exame físico como PA e FC podem trazer informações prognósticas importantes. O registro norte-americano REVEAL identificou diversos fatores prognósticos a partir da análise multivariada de

2716 pacientes portadores de HP do grupo 1. PA < 110 mmHg associou-se a um risco de óbito de 1.39 vezes maior, enquanto que uma FC maior que 92 bpm determina um risco 1.67 vezes maior. Entretanto, pelo menos 40% dos pacientes incluídos neste estudo já se encontravam em uso de terapia combinada e 47% eram portadores da forma idiopática.[22] Outro estudo publicado por um grupo holandês avaliou retrospectivamente dados de 140 pacientes com a forma idiopática e consecutivamente admitidos para início de acompanhamento, sendo identificada uma FC acima de 81 bpm como determinante de um risco 4.2 vezes maior de óbito e/ou transplante pulmonar[29].

Sinais de insuficiência ventricular direita como turgência jugular patológica, ascite, hepatomegalia e edema de membros inferiores caracterizam doença mais avançada e a sua presença representa também um equivalente do exame físico a CF IV .

2.3.2 - Exames laboratoriais:

Os principais biomarcadores de gravidade que refletem o grau de comprometimento miocárdico são BNP e NT-proBNP. O registro REVEAL teve identificou valores de BNP maiores que 180 pg/ml como marcadores de um risco de óbito ao final de 1 ano 1.97 vezes maior[22]. Já um outro estudo exclusivamente com portadores da forma idiopática (n=60) mostrou importante valor prognóstico do BNP tanto num momento inicial (> 150 pg/ml) como também 3 a 4 meses após início de tratamento (> 180 pg/ml) , correlacionando-se com uma maior mortalidade ao final de 2 anos, mesmo quando comparado a dados hemodinâmicos como DC e PAPm[30]. Estudo retrospectivo avaliando 198 pacientes com HP grupo 1 (56% da forma idiopática) evidenciou um valor de NT-proBNP de 1256 pg/ml como preditor de mortalidade ao final de 3 anos com uma acurácia de 74.7% e um valor preditivo negativo para desfecho fatal de 88.5%[31]. Um estudo prospectivo com 55 pacientes (65% idiopáticos) teve como ponto de corte do NT-proBNP para predição de mortalidade um valor de 1400 pg/ml com uma acurácia de 74% e um valor preditivo negativo de 91% para óbito[32] .

As troponinas I e T também funcionam como biomarcadores de comprometimento do VD[33-35]. Um estudo com 68 pacientes (HP grupo 1) evidenciou que níveis detectáveis de troponina I (≥ 0.008 ng/ml) correlacionaram-se tanto com parâmetros ecocardiográficos e funcionais de gravidade e sua presença esteve relacionada a um risco 4.7 vezes maior de transplante ou óbito por disfunção ventricular direita progressiva ao final de 3 anos[33]. Estudo com 56 pacientes portadores de HP grupo 1 e 4 (estes sendo 10% dos casos) mostrou maior mortalidade ao final de 2 anos naqueles com troponina T detectável (≥ 0.03 ng/ml), conferindo-lhes um risco 4.89 vezes maior de óbito[34]. Estudos com troponina T mensurada por kits ultrassensíveis em portadores de HP idiopática, associada a cardiopatias congênitas e do grupo 4 também mostraram o papel prognóstico deste metodo[35].

O ácido úrico foi um dos primeiros marcadores laboratoriais associados a desfechos clínicos em HP, encontrando-se acima de 5.5 mg/dl em 80% dos pacientes adultos[36] e correlacionando-se com níveis de PAD principalmente nos portadores da forma idiopática[37]. Ele também já foi descrito como preditor de mortalidade (risco 1.25 vezes maior) ao final de um seguimento médio de 31 meses em portadores da forma idiopática (n: 90) e tendo diferentes pontos de corte conforme o sexo: 8.9 mg/dl para o sexo masculino e 6.4 mg/dl para o sexo feminino[38].

Estudo avaliando 93 pacientes em uso prévio ou vigente de epoprostenol (70% com a forma idiopátca) evidenciou correlação entre plaquetopenia e níveis de mais elevados de PAD[39]. Um estudo mais recente com 65 pacientes portadores da forma idiopática em uso de monoterapia ou terapia combinada com 2 ou 3 drogas (sildenafila, bosentana ou epoprostenol) documentou como única variável relacionada a mortalidade ao final de 3 anos uma contagem plaquetária abaixo de 200 mil com uma sensibilidade de 89% e especificidade de 55%[40]. Fatores como presença de anormalidades na superfície vascular, um estado de microangiopatia trombótica associada às diversas formas de HP e a produção aumentada de trombopoietina nas artérias pulmonares e VD levando a mielofibrose secundária podem ser elementos que justifiquem esta associação[74,75].

Disfunção renal é um potente preditor de morbimortalidade cardiovascular em diversos cenários clínicos. Pacientes com HP estão mais predispostos a desenvolver esta disfunção por conta da freqüente coexistência de congestão venosa renal associada a um estado de baixo débito sistêmico crônico. Um estudo avaliando 500 pacientes portadores de HP grupo 1 evidenciou que a ocorrência de insuficiência renal documentada tanto por nível sérico de creatinina (entre 1.0 e 1.4 mg/dl e ≥ 1.5 mg/dl) como também por estimativa da taxa de filtração glomerular (< 81 ml/min/1.73 m^2) se correlacionou com variáveis hemodinâmicas de pior desfecho – IC, PAD, SvO_2 e RVP – e com mortalidade ao final de 3.5 anos[41] . Outro estudo com 484 pacientes portadores de HP grupo 1 mostrou um risco 2.7 maior de óbito naqueles com creatinina ≥ 1.5 mg/dl em comparação com valores entre 1.0 e 1.4 mg/dl[42].

2.3.3 - Ecocardiograma transtorácico :

O ecocardiograma segue sendo um elemento importante em todos os momentos da evolução do paciente com HP: é o primeiro a levantar esta suspeição, descarta doenças das cavidades esquerdas e traz importantes dados prognósticos, com particular importância para a presença de derrame pericárdico, o grau de disfunção do VD de forma subjetiva e objetiva e o grau de regurgitação tricuspídea.

O grau de regurgitação foi avaliado em alguns estudos como preditor de mortalidade e/ou necessidade de transplante de pulmão conferindo um risco 2.52 vezes maior de desfecho adverso em uma série de 22 pacientes[43] e em outra série de 59 casos com a forma idiopática o risco de óbito ao final de 52 meses foi 3.1 vezes maior[44], ambos os estudos considerando como ponto de corte uma IT moderada a grave.

O derrame pericárdico tem seu papel como marcador de gravidade bem caracterizado. Os primeiros trabalhos já evidenciavam uma relação entre grau de derrame e variáveis hemodinâmicas como maiores níveis de PAD e RVP e menores valores de IC e teste de caminhada de 6 minutos[45,46]. Estudo mais recente com 154 pacientes consecutivamente admitidos evidenciou uma prevalência de 28.6% e , dentre os que não apresentavam

este achado no ecocardiograma inicial, 44.1% desenvolveram algum grau de derrame pericárdico durante seu seguimento. E ainda, um derrame pericárdico pelo menos moderado (10-20 mm) a volumoso (≥ 20 mm) na admissão conferiu risco quase 4 vezes maior de óbito por todas as causas, com uma sobrevida ao final de 3 anos de 20%[47].

A função ventricular direita pode ser avaliada inicialmente pelo modo subjetivo e apenas a documentação de uma disfunção grave do VD já determina um risco 1.29 vezes maior de óbito quando ajustado para idade, sexo, etiologia e classe funcional[42]. Entretanto, diversos índices objetivos da função do VD foram validados como determinantes de desfecho clínico adverso na HP como o índice de Tei, strain sistólico da parede livre do VD e TAPSE. O TAPSE representa a medida da excursão sistólica do segmento anelar tricuspídeo no sentido longitudinal e visualizado pela janela apical de 4 câmaras. Apesar de ser um parâmetro simples de ser medido, ele é ângulo-dependente, o que o torna relativamente limitado considerando-se que o objeto de análise – o VD – é uma estrutura tridimensional. Ele foi validado como um marcador prognóstico em diversos trabalhos [44,48 – 50] e é o índice de VD recomendado pela Diretriz Européia de Hipertensão Arterial Pulmonar (2009) para ser utilizado no processo de tomada de decisão quanto a associação de terapias específicas para HP. O índice de Tei representa uma estimativa global da função sistólica e diastólica do VD que pode ser medida tanto pelo Doppler pulsado como pelo tecidual. Apesar de ser um parâmetro independente da complexidade geométrica do VD, tem como desvantagem o fato de não ser adequado em pacientes com elevada PAD e quando medido pelo Doppler pulsado ele deixa de ser confiável em portadores de fibrilação atrial. Este índice foi validado em dois estudos com pacientes portadores de HP de diferentes subgrupos e é capaz de predizer eventos clínicos quando ≥ 0.98 [48,51]. E ainda, a medida do strain sistólico do VD é uma técnica que quantifica de forma ângulo-independente a deformação de diferentes segmentos da parede livre do VD. Ela é capaz de predizer pior evolução tanto na primeira avaliação de pacientes com HP como também no seguimento ao final de 4 anos[52,53].

2.3.4 – Outros métodos não-invasivos

A avaliação funcional apenas pela classificação da OMS em classes funcionais é sujeita a subjetividade do examinador e exige recursos que a tornem mais fidedigna. Uma das possibilidades é o teste de caminhada de 6 minutos, método extensamente utilizado como desfecho primário ou secundário em diferentes ensaios clínicos randomizados que validaram diversas terapias para HP e também em publicações avaliando o prognóstico destes pacientes . O fato de diversos pontos de corte terem sido propostos para predição de mortalidade – abaixo de 358[27], 332[54] e até 165 metros[22] – passou a exigir o uso de alguns refinamentos desta avaliação como a análise da variação da distância entre dois testes de caminhada, porém, os ensaios que utilizaram-na como desfecho clínico também levaram a resultados conflitantes sob o aspecto de capacidade de predizer evolução clínica[55-57].

A avaliação funcional pelo teste cardiopulmonar vem se tornando uma ferramenta cada vez mais utilizada pela possibilidade dela permitir uma avaliação metabólica do paciente. Estudo com 86 pacientes com HP idiopática evidenciou como preditores de pior prognóstico a partir de uma análise multivariada uma PA sistólica maior que 120 mmHg no pico do esforço e $V'O_2$ pico ≤ 10.4 ml/kg/min[58]. O mesmo estudo também mostrou que pacientes com até 1 destes 2 fatores de risco tinham uma sobrevida em 12 meses de 79%, enquanto que se apresentassem os 2 parâmetros a sobrevida cai para 23% em 1 ano.

A prova de função pulmonar é uma exame utilizado na investigação diagnóstica de pacientes sob suspeita de HP, mas tem como único marcador de gravidade a capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO). Ele vem sendo validado desde os primeiros registros norte-americanos até o registro norte-americano mais recente REVEAL como um marcador tanto de pior evolução (≤ 32% do valor predito) como também de melhor evolução (≥ 80% do valor predito) , além de ser um marcador de resposta a terapias específicas em portadores de esclerodermia[59].

A ressonância magnética cardíaca também é capaz de fornecer elementos importantes correlacionados a sobrevida ao final de 1 ano quando são indexados pela superfície corporal como um volume sistólico indexado ≤

25 ml/m^2 , volume diastólico final do VD ≥ 84 ml/m^2 e um volume diastólico final do VE ≤ 40 ml/m^2 [60]. E ainda, a análise morfológica da artéria pulmonar por meio da variação da sua área seccional também tem papel prognóstico; valores menores que 16% determinam maior mortalidade ao final de 4 anos [61].

2.3.5 - Cateterismo cardíaco direito (CD)

Além de representar o método padrão-ouro , ele fornece como principais dados prognósticos o IC e a PAD, elementos estes preconizados pelas diversas diretrizes como os mais importantes na tomada de decisão. O registro norte-americano REVEAL também documentou como elemento importante uma RVP acima de 32 unidades Wood, a qual determinaria um risco 4 vezes maior de óbito. Uma SVO_2 ≤ 55% correlaciona-se com óbito na avaliação inicial , sendo que alguns centros propõe seu uso como alvo terapêutico para valores ≥ 65% [55,62].

3. OBJETIVOS

3.1 – GERAL

Caracterizar o perfil clínico-epidemiológico e ecocardiográfico de pacientes portadores de Hipertensão Pulmonar avaliados para acompanhamento num centro de referência para a doença

3.2 – ESPECÍFICOS

1- Caracterizar a prevalência de subgrupos etiológicos de pacientes do Ambulatório de HP

2- Descrever o perfil de gravidade no momento de admissão ao centro de referência na amostra total

3- Comparar o perfil de gravidade de formas de HP com maior representatividade no nosso meio

4- Comparar o perfil de gravidade entre portadores da forma idiopática e portadores de outras formas de HP

5- Comparar o perfil de gravidade de diferentes grupos raciais e níveis de escolaridade

4. METODOLOGIA

4.1 – Delineamento do estudo

Estudo observacional seccional de uma série de casos avaliados para início de acompanhamento em um centro de referência em HP.

4.2 – Local

O Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) localiza-se na Ilha do Fundão no Rio de Janeiro, fazendo parte do complexo hospitalar da Universidade Federal do Rio de Janeiro e abrangendo atividades de ensino e pesquisa aliadas à assistência de pacientes encaminhados de outras unidades do Sistema Único de Saúde localizadas predominantemente no Estado do Rio de Janeiro.

O Ambulatório de HP acompanha pacientes portadores de HP dos grupos 1, 4 e 5 segundo a Classificação de Dana Point, de modo que pacientes portadores de HP do grupo 2 ou 3 sejam realocados para o Ambulatório de Cardiologia ou outros Ambulatórios de Pneumologia conforme cada caso. Todos os pacientes que são admitidos submetem-se inicialmente a uma avaliação clínica; caso surjam dados sugestivos de ser um caso do grupo 2 ou

3 já nessa fase o paciente é imediatamente redirecionado para o serviço cuja especialidade possa responder melhor ao contexto clínico apresentado. Caso contrário, o paciente será submetido a um protocolo específico que implica na realização de exames laboratoriais gerais e específicos para autoimunidade, função hepática, sorologias para HIV, HBV e HCV, hormônios tireoidianos, dosagem de ácido úrico e coagulograma completo. Solicita-se parasitológico de fezes em paciente com epidemiologia sugestiva de esquistossomose. São também realizados como exames de imagem US abdominal total – quando indicado, é complementado por Doppler do sistema porta - , cintilografia pulmonar V/Q – com ou sem angiotomografia de tórax, conforme probabilidade de TEP -, tomografia de tórax sem contraste, prova de função respiratória com medida da capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO), ecocardiograma transtorácico com ou sem ecocardiograma transesofágico – caso se suspeite de cardiopatia congênita com shunt - e por fim, o cateterismo direito (CD) para confirmação hemodinâmica da HP. Aqueles sob suspeita de doença tromboembólica são submetidos a um rastreamento para trombofilias. O teste de caminhada de 6 minutos também é solicitado para avaliação funcional mais acurada. Não dispomos de ressonância magnética cardíaca, ergoespirometria, BNP / NT-proBNP e troponina na nossa prática assistencial.

4.3 – Critérios para definição de Hipertensão Pulmonar

A presença de HP foi definida tendo como critério ecocardiográfico uma medida de PSAP ≥ 37 mmHg e/ou como critério hemodinâmico invasivo uma PAPm ≥ 25 mmHg em repouso.

4.4 – Critérios de inclusão

Pacientes submetidos a avaliação ecocardiográfica transtorácica no HUCFF com critério ecocardiográfico de HP e/ou com critério hemodinâmico invasivo de HP.

4.5 - Critérios de exclusão

Pacientes que tenham sido caracterizados por métodos não-invasivos como sendo portadores de HP do grupo 2 ou do grupo 3 da Classificação de Dana Point.

4.6 – Casuística

O fluxograma de seleção dos pacientes está descrito na figura 2. Foram encaminhados para avaliação no Ambulatório de Hipertensão Pulmonar entre janeiro de 2006 e agosto de 2012 um total de 299 pacientes com o objetivo de elucidação diagnóstica visando planejamento da conduta terapêutica mais adequada e definição quanto ao seguimento clínico no referido ambulatório.

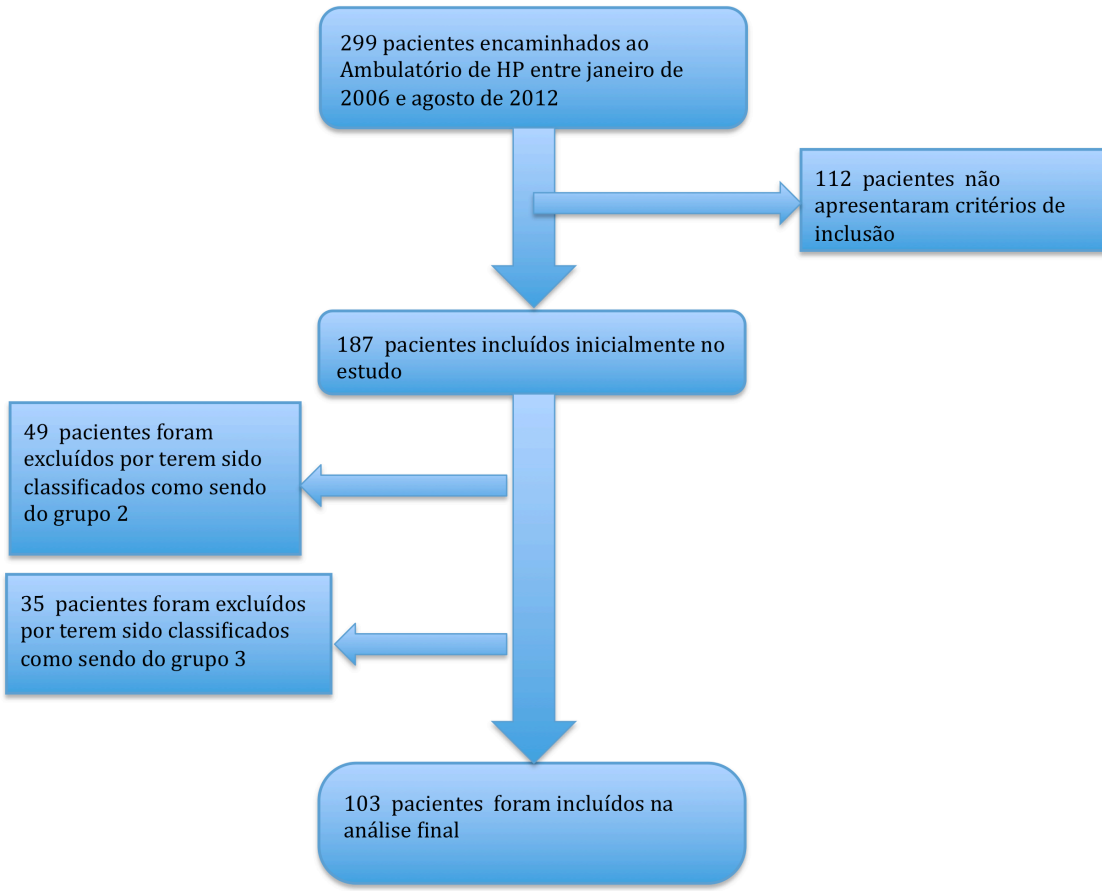

Figura 2 - Fluxograma de seleção dos pacientes do estudo

Foram incluídos na análise final 103 pacientes encaminhados para avaliação no Ambulatório de Hipertensão Pulmonar no período de janeiro de 2006 a agosto de 2012 submetidos a avaliação ecocardiográfica com documentação de PSAP maior ou igual a 37 mmHg ou CD com documentação de PAPm maior ou igual a 25 mmHg.

4.7 – Instrumentos de coleta de dados

A coleta de dados foi realizada mediante preenchimento de uma ficha própria (Anexo I) onde consta informações referentes a aspectos epidemiológicos obtidos no momento em que o paciente realiza a abertura de prontuário, bem como dados clínicos e laboratoriais referentes a avaliação inicial no Ambulatório de HP. A coleta de dados ecocardiográficos foi obtida diretamente dos laudos do método em questão registrados em prontuário impresso ou pelo ProntHU e inseridos diretamente em um banco de dados próprio. O acesso aos dados sobre o total de pacientes encaminhados no período em questão foi feito pela busca de relatórios referentes a atividade do Ambulatório de Hipertensão Pulmonar a partir do sistema Medtrak do HUCFF. Todos os dados previamente descritos foram inseridos em um único banco de dados para posterior análise estatística pelo programa SPSS 15.0.

4.8 - Plano de análise dos dados :

Será feita inicialmente uma descrição geral da amostra mediante caracterização de parâmetros clínicos – incluindo a distribuição de diferentes etiologias - , laboratoriais, ecocardiográficos e hemodinâmicos

Posteriormente, será traçado um perfil de gravidade da amostra como um todo mediante caracterização da freqüência de cada um dos critérios de gravidade apresentados na seção 4.9.5, da distribuição destes critérios naqueles pacientes que tiveram todos os critérios de gravidade analisados e da divisão destes pacientes em 2 estratos representando diferentes níveis de gravidade (conforme descrito na seção 4.9.6)

Serão feitas comparações baseadas em critérios gerais e de gravidade por subgrupos etiológicos de 2 formas: idiopáticos versus não-idiopáticos; e entre os 4 subgrupos etiológicos mais representativos no nosso centro

Serão feitas também comparações de características gerais e marcadores de gravidade entre subgrupos raciais e subgrupos com diferentes níveis de escolaridade

4.9 - Definição de variáveis utilizadas na análise

4.9.1 – Variáveis clínicas:

- Sexo : categorizados em masculino e feminino
- Naturalidade: estado onde o paciente nasceu confome relatado pelo próprio
- Idade na 1ª avaliação : idade relatada pelo paciente em anos
- Escolaridade: conforme relatado pelo paciente na 1ª avaliação e classificada como : analfabeto, 1º grau incompleto, 1º grau completo, 2º grau incompleto, 2º grau completo, superior incompleto e superior completo. Esta variável será também dicotomizada em escolaridade A (de analfabeto até 1º grau completo) e escolaridade B (de 2º grau incompleto a até superior completo)
- Raça : categorizado em branco, negro ou pardo. Esta variável será dicotomizada em raça branca e não-branca (esta abrangendo pardos e negros).
- Tempo de início dos sintomas relatados : definido pelo tempo em meses transcorrido entre o início dos sintomas e o mês da 1ª avaliação no centro de referência (exemplo: início dos sintomas em março de 2008 com 1ª avaliação em janeiro de 2010 = tempo dos sintomas estimado em 22 meses)
- Relato de sincope : definido por episódio de perda da consciência associado a esforços relatado pelo paciente

- Presença de edema de MMII: definido pela presença ao exame físico de formação de cacifo em região pré-tibial por meio de pressão digital exercida por aproximadamente 10 segundos
- Classe funcional pela classificação da OMS: categorizadas em classes funcionais I, II, III ou IV
- Pressão arterial : valor registrado em mmHg e medida por esfigmomanômetro, onde são medidas a pressão arterial sistólica e diastólica em um dos membros superiores
- Freqüência cardíaca : valor registrado em batimentos por minuto (bpm) e aferido por palpação de pulso radial ou ausculta cardiovascular
- Condição clínica associada a HP: definida pelo diagnóstico prévio ou obtido durante a investigação diagnóstica de doença associada ao desenvolvimento de HP, conforme descrito em cada um dos subgrupos da Classificação de Dana Point.
- Uso de terapias à época da 1ª avaliação : documentação em prontuário do uso ou não das seguintes medicações : varfarina, estatina, digital, beta-bloqueador, O2 domiciliar, furosemida, hidroclorotiazida, AAS, espironolactona, sildenafila, bosentana
- Índice de massa corporal: medido em kg/m^2 e definido pela fórmula : peso (kg) / altura (m) ao quadrado

4.9.2 – Variáveis laboratoriais:

- Creatinina sérica: obtida durante a avaliação laboratorial inicial e medida em mg /dl
- Clearence de creatinina: medida em ml/min/1.73 m^2 derivada do valor da creatinina sérica conforme Fórmula de Cockroft – Gault :

$$CL\ Cr = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso em kg} \times 0.85 \text{ (se for do sexo feminino)}}{72 \times \text{Cr sérica em mg/dl}}$$

- Uréia sérica : obtida durante a avaliação laboratorial inicial e medida em mg /dl

- Plaquetometria : obtida durante a avaliação laboratorial inicial e medida em cada mil / mm^3
- Hemoglobina : obtida durante a avaliação laboratorial inicial e medida em g /dl

4.9.3 - Variáveis ecocardiográficas :

- Função sistólica do VE : caracterizada de modo subjetivo como sendo normal, disfunção leve, disfunção moderada ou disfunção grave
- Função diastólica do VE : caracterizada de modo subjetivo como sendo normal, déficit de relaxamento, pseudonormal, restritivo ou com análise prejudicada por arritmia
- Derrame pericárdico : caracterizado como ausente ou presente
- Insuficiência tricúspide: categorizada como ausente, leve, moderada ou grave
- Disfunção do VD : categorizada como ausente, leve, moderada ou grave
- Fração de ejeção do VE (FEVE): medida em percentual pelo método de Teicholz
- Diâmetros sistólico e diastólico do VE: medidos em mm
- Diâmetro do AE : medidos em mm
- Pressão atrial direita estimada (PAD) : medida em mmHg
- Pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) : medida em mmHg
- Medida da excursão sistólica do anel lateral tricuspídeo (TAPSE) : medida em cm
- Onda S' do anel lateral tricuspídeo: medida em cm/s

4.9.4 – Variáveis hemodinâmicas invasivas (obtidas pelo CD) :

- PSAP : medida em mmHg
- PDAP: medida em mmHg
- PAPm: medida em mmHg
- POAP : medida em mmHg

- PAD : medida em mmHg
- Índice Cardíaco (IC) : medida em L/min/m^2

4.9.5 – Variáveis marcadoras de gravidade da doença :

- Relato de síncope
- Presença de edema de MMII ao exame físico
- Freqüência cardíaca maior ou igual a 92 bpm
- Pressão arterial sistólica em repouso menor ou igual a 109 mmHg
- Classe funcional avançada (III ou IV) da OMS
- Creatinina sérica maior ou igual a 1.5 mg/dl
- Plaquetometria menor ou igual a 200 mil / mm^3
- Presença de derrame pericárdico
- Insuficiência tricúspide moderada a grave
- Disfunção moderada a grave do VD

4.9.6 – Variável de estratificação de gravidade :

Serão criadas 2 variáveis categóricas com o intuito de estratificar a gravidade de manifestação da HP conforme a distribuição dos critérios citados acima na amostra analisada : Gravidade Maior, que representará a presença de um numero de critérios de gravidade em cada paciente maior ou igual a mediana destes critérios observada na população; Gravidade Menor, que representará a presença de um número de critérios em cada sujeito menor que a mediana encontrada.

4.10 – Análise estatística

As variáveis serão testadas para normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnof. Variáveis contínuas de distribuição normal serão apresentadas como média ± desvio-padrão enquanto que as de distribuição não-normal serão apresentadas como mediana e intervalo interquartílico. As

variáveis categóricas serão apresentadas como frequência relativa em percentual.

Será feita a análise comparativa das diversas variáveis coletadas entre diferentes subgrupos etiológicos, raciais e de níveis de escolaridade com HP de duas formas:

a) Comparações a cada 2 subgrupos : Idiopáticos X Não-idiopáticos ; raça branca X raça não-branca ; escolaridade A X escolaridade B

Variáveis nominais serão comparadas pelo teste χ^2; variáveis ordinais e numéricas de distribuição não-normal serão comparadas pelo teste U de Mann-Whitney; variáveis numéricas de distribuição normal serão comparadas pelo teste t de Student.

b) Idiopáticos, associada a doenças do colágeno, associadas a cardiopatias congênitas e associadas a forma tromboembólica:

Variáveis nominais serão comparadas pelo teste χ^2; variáveis ordinais e numéricas de distribuição não-normal serão comparadas pelo teste de Kruskal-Wallis; variáveis numéricas de distribuição normal serão comparadas pela análise de variância com efeitos fixos (one- way ANOVA) complementada pelo teste de Bonferroni para comparações múltiplas.

4.11 – Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), conforme parecer número 124.922 datado de 18/10/2012, registrado na Plataforma Brasil. O presente estudo não interferiu no acesso dos sujeitos da pesquisa aos recursos diagnóstico e terapêuticos do hospital.

5. RESULTADOS

5.1 – ANÁLISE DESCRITIVA GERAL

A amostra de pacientes analisada era do sexo feminino em 72% do total, branca em 63% dos casos, oriunda predominantemente do estado do Rio de Janeiro, conforme visto na figura 3.

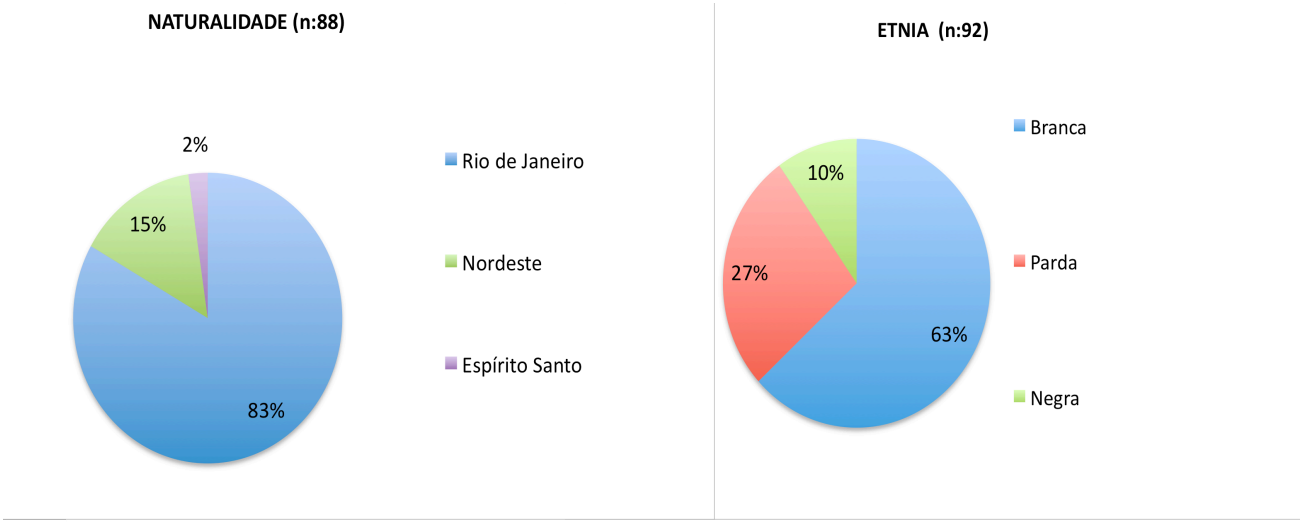

Figura 3 - Distribuição percentual de raça e naturalidade

A avaliação da escolaridade evidenciou 4.3% de analfabetismo e 56.5% tiinham até o 2º grau incompleto, conforme visto na figura 4.

Escolaridade (n:92)

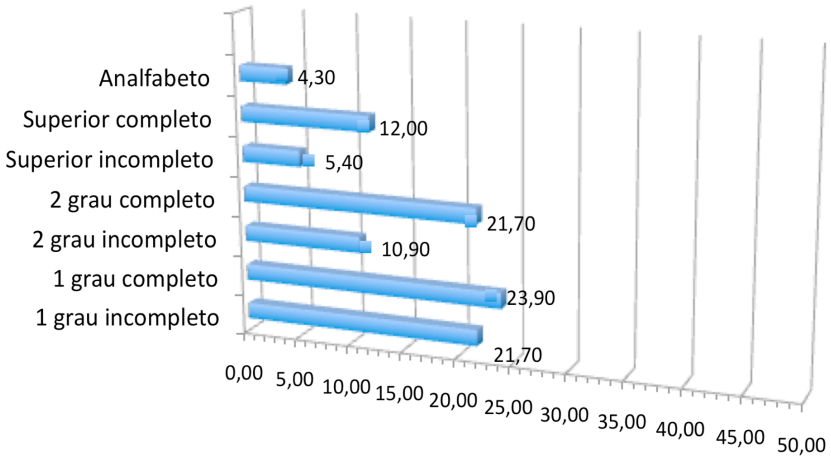

Figura 4 – Distribuição percentual do nível de escolaridade

A classe funcional da apresentação clínica inicial que predominou foi a CF II em 49.4% dos pacientes avaliados.

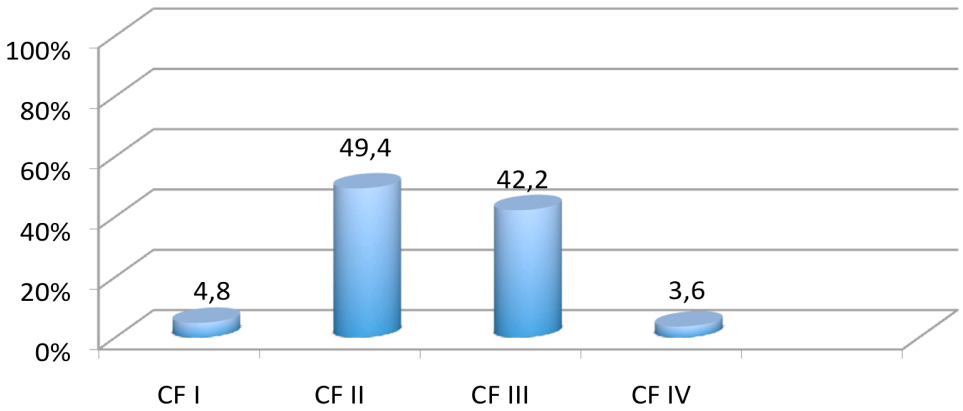

Figura 5 – Distribuição percentual da classe funcional na admissão ao HUCFF (n: 83)

Os portadores de HP do grupo 1 representaram 75.7% da nossa população. As formas de HP mais encontradas foram a idiopática, tromboembólica, associada a cardiopatia congênita e associada a doença mista do tecido conjuntivo.

Tabela 1 – Distribuição percentual das diferentes etiologias e subgrupos de HP

GRUPO ETIOLÓGICO	FREQUÊNCIA PERCENTUAL	CLASSIFICAÇÃO DE DANA POINT
Idiopática	33,0	Grupo 1
Anorexígenos	1,0	Grupo 1
L.E.S.	1,0	Grupo 1
Esclerodermia	3,9	Grupo 1
Polimiosite / Dermatomiosite	1,0	Grupo 1
Doença Mista do Tecido Conjuntivo	5,8	Grupo 1
HIV	2,9	Grupo 1
Hipertensão Porto-Pulmonar	4,9	Grupo 1
Cardiopatia com shunt intracardíaco	18,4	Grupo 1
Hemangiomatose Capilar Pulmonar	1,0	Grupo 1
Esquistossomose	2,9	Grupo 1
Hipertensão Pulmonar Tromboembólica	22,3	Grupo 4
Outras formas de HP	1,9	Grupo 5

L.E.S. = lupus eritematoso sistêmico; HIV = sigla em ingles para virus da imunodeficiência humana; HP = hipertensão pulmonar

A média do tempo de doença manifestada foi de 45 meses aproximadamente, com uma média de idade na apresentação inicial de 47 anos. Apenas 8% relataram a ocorrência prévia de síncope e 31% apresentavam edema de membros inferiores ao exame físico. Durante a avaliação clínica inicial, a mediana da PA sistólica foi de 120 mmHg e da diastólica de 75 mmHg; a média de FC foi de aproximadamente 81 bpm e a de IMC foi de 26,3 kg/m^2.

Tabela 2 – Dados clínicos representados como variáveis contínuas

Dados clínicos	Média	Desvio-padrão	Mediana	II
Tempo de doença em meses (n: 87)	45,71	89,477		
Idade em anos	47,0	17,7		
PA sistólica em mm Hg (n:87)			120	110 - 130
PA diastólica em mm Hg (n:87)			75	70 - 85
FC em bpm (n:87)	81,2	13,9		
IMC em kg/m^2 (n:66)	26,3	5,6		

Os valores estão expressos em média ± desvio padrão ou mediana com intervalo interquartílico . II = intervalo interquartílico; PA = pressão arterial; FC= frequência cardíaca; IMC= índice de massa corporal

Quanto ao uso de terapias farmacológicas não-específicas, as mais frequentemente relatadas à admissão foram a furosemida (39.5% dos casos) e varfarina (34.1% dos casos).

Tabela 3 – Distribuição percentual de medicações em uso pelos pacientes no momento da admissão ao centro de referência ao HUCFF

FÁRMACOS	USO PRÉVIO (%)
AAS (n:80)	7.5
ESTATINA (n:80)	8.8
FUROSEMIDA (n:81)	39.5
HIDROCLOROTIAZIDA (n:80)	16.3
ESPIRONOLACTONA (n:80)	16.3
BETABLOQUEADOR (n:80)	11.3
DIGITAL (n:82)	13.4
VARFARINA (n:82)	34.1
OXIGENIOTERAPIA (n:82)	0
BLOQ. DE CÁLCIO (n:82)	13.4
SILDENAFILA (n:82)	11
BOSENTANA (n:82)	1.2

Quanto ao uso prévio de terapias específicas para HP iniciada antes do encaminhamento ao nosso centro, o uso de sildenafila foi visto em 11% da amostra analisada e o uso de bosentana em apenas 1.2% (representa um único caso e iniciado para tratamento de úlceras digitais em paciente portadora de esclerodermia). Nao houve nenhum paciente que já se encontrasse em uso de terapia combinada para HP ou oxigenioterapia domiciliar.

Sob o ponto de vista ecocardiográfico, observou-se que apenas 1% apresentou função de VE levemente deprimida (um caso em paciente portador de HP pós correção de CIV). A função diastólica do VE foi caracterizada em 79 pacientes, dos quais 49.4% tinham função normal e 41.8% tinham déficit de relaxamento. A ocorrência de derrame pericárdico foi observada em 11% dos pacientes. Quanto a avaliação do VD, observou-se insuficiência tricúspide pelo menos moderada a grave em 67% dos casos avaliados, enquanto que a disfunção sistólica foi documentada como sendo moderada a grave em 38.6% dos casos.

Tabela 4 : Variáveis ecocardiográficas contínuas avaliadas na admissão ao centro de referência

Medidas ecocardiográficas	Média	Desvio-padrão	Mediana	II
FEVE em % (n:89)	68	8		
VED em mm (n:87)	40,4	7,8		
VES em mm (n:87)	24,9	6,5		
AE em mm (n:88)			38	34 - 41
PAD estimada em mmHg (n:62)			10	10 - 15
PSAP em mmHg	77,6	24,9		
TAPSE em cm (n:45)	1,6	0,4		
S' do anel tricuspídeo lateral em cm/s (n:45)	10,9	3,0		

Os valores estão expressos em média ± desvio padrão ou mediana com intervalo interquartílico . II = intervalo interquartílico; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VED = diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VES = diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; AE = diâmetro de átrio esquerdo; PAD = pressão de átrio direito estimada; PSAP = pressão sistólica da artéria pulmonar; TAPSE = excursão sistólica longitudinal do anel lateral tricuspídeo; S'= velocidade sistólica de pico medida em cm/s

Dentre os dados ecocardiográficos representados como variáveis contínuas, foi visto uma média do valor da PSAP de 77,6 mm Hg, com uma mediana de PAD de 10 mm Hg. Um subgrupo de 45 pacientes foi submetido também a avaliação objetiva da função ventricular direita, obtendo-se um valor de TAPSE com uma média de 1,6 cm e a onda S' do anel tricuspídeo lateral com uma média de 10,9 cm/s

A análise laboratorial de pacientes evidenciou a ocorrência de uma plaquetometria menor que 200 mil em metade dos pacientes analisados, com uma média de 216 mil/mm^3. A hemoglobina teve uma mediana de 15,0 g/dl. Quanto a caracterização da função renal, a mediana da creatinina foi de 0,9 mg/dl com uma média de clearence de creatinina de 94,7 ml/min/ 1.73 m^2 e o valor de uréia teve uma média de 34,2 mg/dl.

Tabela 5 – Dados laboratoriais obtidos na admissão

Exames	Média	Desvio-padrão	Mediana	II
Hb em g/dl (n:70)			15,0	13,7 – 16,2
U em g/dl (n:69)	34,2	13,8		
Cr em g/dl (n:69)			0,9	0,75 – 1,0
ClCr em ml/min/ 1.73 m^2 (n:60)	94,7	38,9		
Plaquetometria em mil/ mm^3 (n:64)	216	85,3		

Os valores estão expressos em média ± desvio padrão ou mediana com intervalo interquartílico . II = intervalo interquartílico; Hb = hemoglobina; U = uréia; Cr = creatinina; ClCr = clearence de creatinina

Um total de 42 pacientes chegaram a ser submetidos a um cateterismo direito (CD) para confirmação diagnóstica. Conforme visualizado na Tabela 6 observa-se elevados valores pressóricos na artéria pulmonar e uma média de índice cardíaco (IC) de 2,2 L/min/m^2.

Tabela 6 – Dados hemodinâmicos de 42 pacientes submetidos a CD

Medidas invasivas	Média	DP
PSAP (mm Hg)	89,4	20,2
PDAP (mm Hg)	34,3	9,9
PAPm (mm Hg)	55,9	12,6
POAP (mm Hg)	11,9	4,0
PAD (mm Hg)	11,9	6,2
IC (L/min/m^2)	2,2	0,7

Os valores estão expressos em média ± desvio padrão. PSAP= pressão sistólica da artéria pulmonar; PDAP = pressão diastólica da artéria pulmonar; PAPm= pressão arterial pulmonar média; POAP = pressão de oclusão de artéria pulmonar; PAD = pressão atrial direita; IC = índice cardíaco

5.2 – ANÁLISE GERAL DA GRAVIDADE DE APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A tabela 7 descreve as frequências percentuais de cada um destes critérios de gravidade.

Tabela 7 – Distribuição percentual de critérios de gravidade na amostra estudada no momento de admissão ao centro de referência

Marcadores de gravidade	Ausente	Presente
Relato de síncope (n:87)	92	8
Edema de MMII ao exame (n:87)	69	31
FC ≥ 92 bpm (n:87)	83.9	16.1
PAS ≤ 109 mmHg (n:87)	78.2	21.8
CF III ou IV da OMS (n: 83)	54.2	45.8
Creatinina ≥ 1.5 (n: 69)	98.6	1.4
Plaquetometria < 200 mil/mm^3 (n:64)	50	50
Presença de derrame pericárdico (n:91)	89	11
IT moderada a grave (n:91)	33	67
Disfunção de VD moderada a grave (n:88)	61.4	38.6

MMII = membros inferiores; PA = pressão arterial; FC= frequência cardíaca; CF = classe funcional; OMS = Organização Mundial de Saúde; IT = insuficiênca tricúspide; VD = ventrículo direito

Apenas 51 pacientes apresentavam informações referentes a todos os critérios de gravidade previamente citados. Quando a gravidade passa a ser analisada sob a forma de um escore cumulativo de critérios de gravidade presentes, observa-se que apenas 5,9% não apresentam quaisquer critérios na apresentação clínica inicial. Nenhum paciente apresentou mais de 7 critérios de gravidade. A mediana obtida na distribuição dos critérios de gravidade da amostra avaliada foi de 3 critérios e fica mais evidente na figura 6.

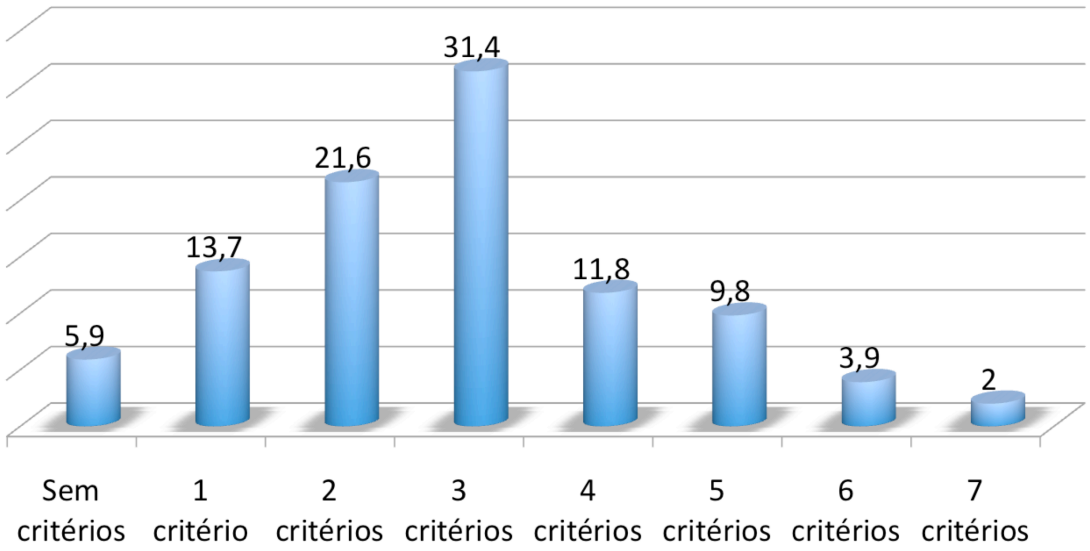

Figura 6 – Distribuição percentual da amostra de 51 pacientes conforme número de critérios de gravidade na admissão

Para fins de comparação de grupos com diferentes níveis de gravidade essa amostra foi dividida em um subgrupo com 3 critérios ou mais de gravidade denominado de Gravidade Maior e outro com até 2 critérios de gravidade denominado de Gravidade Menor. Gravidade Maior esteve presente em 58.8% dos casos que tiveram todos os critérios de gravidade analisados. Este critério também foi utilizado na análise comparativa de subgrupos etiológicos.

5.3 – ANÁLISE COMPARATIVA GERAL E DE GRAVIDADE DE SUBGRUPOS ETIOLÓGICOS

Foram comparados os 4 subgrupos etiológicos relacionados a HP mais representativos na nossa amostra: forma idiopática (HPi), associada a doenças do colágeno em geral (HP-DC), cardiopatias congênitas com shunts intracardíacos (HP-CC) e forma tromboembólica (HPTEC).

Tabela 8 - Análise comparativa de características gerais dos 4 subgrupos

Dados gerais	HPi	HP-DC	HP-CC	HPTEC	p-valor
Sexo feminino (n:88)	64,7	83,3	95,0	65,0	NS
Escolaridade B (n:79)	51,6	50,0	53,3	52,2	NS
Idade em anos (n:79)	45,6 ± 17,8	41,6 ± 17,7	35,4 ± 11,6 *	57,6 ± 16,4*	0.001
Tempo de doença em meses (n:74)	30,8 ± 41,1	16,4 ± 9,0*	111,6 ± 177,2*	42,5 ± 53,9	0.029
PSAP em mmHg (n:79)	79,9 ± 22,9	62,0 ± 25,7*	91,3 ± 21,5 *	76,8 ± 22,9	0.016
TAPSE em cm (n:37)	1.5 ± 0.4	2.1 ± 0.5*	1.6 ± 0.4	1.4 ± 0.3*	0.022
S' em cm/s (n:39)	9.2 ± 1.9	12.5 ± 2.3	11.9 ± 4.1	10.1 ± 1.9	NS

Variáveis categóricas em porcentagem; variáveis contínuas em média ± desvio-padrão; HPi = forma idiopática; HP-DC = associadas a doenças do colágeno; HP-CC = cardiopatias congênitas com shunts intracardíacos; HPTEC = tromboembólica; PSAP = pressão sistólica da artéria pulmonar ; TAPSE = excursão sistólica longitudinal do anel lateral tricuspídeo; S'= velocidade sistólica de pico no anel lateral tricuspídeo medida em cm/s

***p-valor < 0.05 entre os grupos destacados conforme teste de Bonferroni para comparações múltiplas**

Observou-se um predomínio do sexo feminino nas 4 etiologias, principalmente no grupo de congênitas onde apenas 1 caso era do sexo masculino. O nível escolar B foi encontrado em 50 a 53% de cada um dos subgrupos analisados. A idade de apresentação mais precoce da doença e os maiores valores de PSAP foram vistos na HP – CC, atingindo maior

significância estatística quando comparada com HPi e HP-DC, respectivamente. O tempo de doença mais curto foi na HP – DC de forma estatisticamente significativa se comparada a HP-CC. Apesar de não ter havido diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto a medida da onda S' ela foi menor na HPi e maior na HP-DC. Quanto ao TAPSE, ele foi menor e com significância estatística no grupo HPTEC em comparação ao grupo HP-DC.

Foi realizada uma comparação da gravidade entre os 4 grupos utilizando-se os critérios previamente citados. Os resultados podem ser observados na tabela 9.

Tabela 9 – Análise comparativa de gravidade nos diferentes subgrupos expressa em valores absolutos e porcentagens

Dados de gravidade	HPi	HP-DC	HP-CC	HPTEC	p-valor
CF avançada (n:72)	13/28 (46)	4/10 (40)	6/14 (43)	10/20 (50)	NS
Síncope (n:74)	6/30 (20)	1/10 (10)	0/13 (0)	0/21 (0)	NS
Edema de MMII (n:74)	7/30 (23)	2/10 (20)	3/13 (23)	12/21 (57)*	0.042
FC > 92 bpm (n:74)	9/30 (30)*	1/10 (10)	0/13 (0)	1/21 (5)	0.022
PA sistólica < 109 mm Hg (n:74)	6/30 (20)	1/10 (10)	4/13 (31)	5/21 (24)	NS
Cr ≥ 1,5 mg/dl (n:60)	0/25 (0)	0/9 (0)	0/14 (0)	0/12 (0)	NS
Plaquetas < 200 mil/mm^3 (n:55)	9/22 (41)	4/9 (44)	7/10 (70)	4/14 (29)	NS
Derrame pericárdico (n:77)	4/30 (13)	3/10 (30)	0/17 (0)	2/20 (10)	NS
IT moderada / grave (n:77)	21/30 (70)	6/10 (60)	12/17 (70)	15/20 (75)	NS
Disfunção VD moderada/grave (n:74)	17/30 (56)	2/11 (18)	4/16 (25)	6/17 (35)	NS

HPi = forma idiopática; HP-DC = associadas a doenças do colágeno; HP-CC = cardiopatias congênitas com shunts intracardíacos; HPTEC = tromboembólica; MMII = membros inferiores; PA = pressão arterial; FC= frequência cardíaca; CF = classe funcional; OMS = Organização Mundial de Saúde; IT = insuficiênca tricúspide; VD = ventrículo direito

Os que diferiram com maior significância estatística foram edema de MMII e FC > 92 bpm; o primeiro sendo mais frequente no grupo HPTEC (p: 0.042) enquanto que o segundo foi mais frequente no grupo HPi (p: 0.022). Não foi observada FC maior que 92 bpm na HP-CC, característica esta vista em 30% dos pacientes com HPi.

O relato de síncope prévia foi maior no grupo idiopático: 20% versus 10% dos pacientes com HP-DC. Não houve esse relato na HP-CC e HPTEC. Derrame pericárdico não foi observado em pacientes com HP-CC, mas predominou no grupo com HP-DC. Uma plaquetometria menor que 200 mil/mm^3 foi observada nos 4 subgrupos, sendo documentada principalmente no subgrupo de HP-CC. A maior prevalência de PA sistólica menor ou igual a 109 mmHg foi vista na HP-CC. IT moderada a grave foi mais observada na forma HPTEC. Nenhum paciente apresentou creatinina maior que 1,5 mg/dl na análise destes 4 grupos etiológicos. Entretanto, o subgrupo que teve maior nível sérico de creatinina foi o grupo com doença tromboembólica (0.94 ± 0.25), seguido do grupo dos idiopáticos (0.92 ± 0.21), associada a colagenose (0.89 ± 0.07) e congênita (0.79 ± 0.17), diferença esta que não atingiu significância estatística. Disfunção do VD moderada a grave foi vista principalmente na HPi, entretanto, os pacientes mais sintomáticos em termos de CF foram os da forma HPTEC.

As variáveis Gravidade Maior e Gravidade Menor foram analisadas nas 4 formas de HP de modo comparativo e expressas na figura 7.

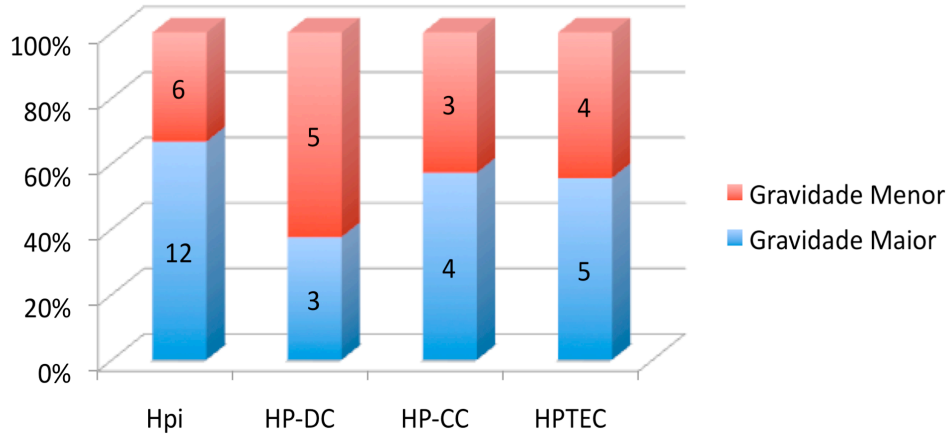

Figura 7 – Análise comparativa da presença de Gravidade Maior e Gravidade Menor nos diferentes subgrupos

Foi evidenciado um predomínio de Gravidade Maior na forma idiopática em relação aos outros subgrupos, mas que não chegou a atingir significância estatística.

Os subgrupos idiopáticos e não-idiopáticos foram comparados quanto ao seu perfil de gravidade. Conforme visto na tabela 10, houve diferença estatisticamente significativa nos marcadores síncope, FC maior que 92 bpm e disfunção moderada a grave do VD, todos eles sendo mais observados em pacientes com a forma idiopática. A presença de Gravidade Maior continuou a ser maior no subgrupo idiopático, porém, sem atingir significância estatística.

Tabela 10 – Comparação do perfil de gravidade entre idiopáticos e não-idiopáticos expressa em valores absolutos e porcentagens

Marcadores de gravidade	Idiopáticos	Não-idiopáticos	p-valor
CF avançada (n:72)	13/28 (47)	20/44 (46)	NS
Síncope (n:74)	6/30 (20)	1/44 (2)	0.016
Edema de MMII (n:74)	7/30 (23)	17/44 (39)	NS
FC > 92 bpm (n:74)	9/30 (30)	2/44 (5)	0.005
PA sistólica < 109 mm Hg (n:74)	6/30 (20)	10/44 (23)	NS
Cr ≥ 1,5 mg/dl (n:60)	0	0	NS
Plaquetas < 200 mil/mm^3 (n:55)	9/22 (41)	15/33 (46)	NS
Derrame pericárdico (n:77)	4/30 (13)	5/47 (11)	NS
IT moderada / grave (n:77)	21/30 (70)	33/47 (70)	NS
Disfunção VD moderada/grave (n:74)	17/30 (56)	12/44 (27)	0.011
Presença de Gravidade Maior (n:42)	12/18 (66)	12/24 (50)	NS

HPi = forma idiopática; HP-DC = associadas a doenças do colágeno; HP-CC = cardiopatias congênitas com shunts intracardíacos; HPTEC = tromboembólica; MMII = membros inferiores; PA = pressão arterial; FC= frequência cardíaca; CF = classe funcional; OMS = Organização Mundial de Saúde; IT = insuficiênca tricúspide; VD = ventrículo direito

5.4 – COMPARAÇÃO DO PERFIL DE GRAVIDADE POR NÍVEL DE ESCOLARIDADE E SUBGRUPOS ÉTNICOS

A comparação de idade, tempo de doença e PSAP entre diferentes escolaridades mostrou apenas idade ao diagnóstico como sendo menor com significância estatística (p: 0.026) nos pacientes com escolaridade B. Não houve diferença estatística entre outras variáveis mas pacientes com escolaridade A tiveram maior tempo de doença.

Tabela 11 – Comparação de tempo dos sintomas, idade e PSAP

	Escolaridade A	Escolaridade B	p - valor
Idade (anos)	51,4 ± 17,8	43,2 ± 16,7	0.026
Tempo de doença (meses)	64,0 ± 117,9	27,0 ± 38,0	0.053 (NS)
PSAP (mmHg)	76,4 ± 22,4	82,4 ± 27,5	0.282 (NS)

PSAP = pressão sistólica da artéria pulmonar

A comparação de idade, tempo de doença e PSAP entre diferentes raças não mostrou diferenças estatisticamente significativas. Pacientes da raça não-branca tiveram maior tempo de doença e maiores valores de PSAP.

Tabela 12 – Comparação de tempo dos sintomas, idade e PSAP

	Branca	Não-branca	p - valor
Idade (anos)	48,0 ± 19,1	46,1 ± 15,0	0.624 (NS)
Tempo de doença (meses)	37,7 ± 67,6	58,8 ± 116,9	0.288 (NS)
PSAP (mmHg)	78,2 ± 22,4	81,3 ± 29,0	0.578 (NS)

PSAP = pressão sistólica da artéria pulmonar

A comparação entre grupos étnicos e por níveis de escolaridade não mostrou diferenças estatisticamente significativas para nenhum dos marcadores de gravidade avaliados. Entretanto, pode-se observar uma

tendência a pacientes de menor escolaridade apresentarem-se com classes funcionais mais avançadas, mais edema de MMII, mais hipotensos e com maior grau de disfunção ventricular direita.

Tabela 13 – Comparação de gravidade por nível de escolaridade expressa em valores absolutos e porcentagens

Marcadores de gravidade	Escolaridade A	Escolaridade B	p-valor
CF avançada (n:82)	23/42 (55)	15/40 (38)	NS
Relato de síncope (n:87)	2/44 (4)	5/43 (12)	NS
Edema de MMII (n:87)	17/44 (39)	10/43 (23)	NS
PA sistólica < 109 mmHg (n:87)	11/44 (25)	8/43 (19)	NS
FC > 92 bpm (n:87)	6/44 (14)	8/43 (19)	NS
Plaquetometria < 200 mil/mm^3 (n:64)	20/33 (61)	12/31 (39)	NS
Cr sérica ≥ 1,5 (n:69)	1/35 (2,9)	0/34 (0)	NS
Derrame pericárdico (n:82)	4/41 (10)	5/41 (12)	NS
IT moderada/ grave (n:82)	26/40 (65)	29/42 (69)	NS
Disfunção de VD moderada/ grave (n:79)	18/40 (45)	13/39 (33)	NS

HPi = forma idiopática; HP-DC = associadas a doenças do colágeno; HP-CC = cardiopatias congênitas com shunts intracardíacos; HPTEC = tromboembólica; MMII = membros inferiores; PA = pressão arterial; FC= frequência cardíaca; CF = classe funcional; OMS = Organização Mundial de Saúde; IT = insuficiência tricúspide; VD = ventrículo direito

A comparação entre grupos étnicos e por níveis de escolaridade não mostrou diferenças estatisticamente significativas para nenhum dos marcadores de gravidade avaliados. Entretanto, pode-se observar uma tendência a pacientes de menor escolaridade apresentarem-se com classes funcionais mais avançadas, mais edema de MMII, mais hipotensos e com maior grau de disfunção ventricular direita. A comparação por raças evidencia uma frequência maior de CF avançada, síncope, FC acima de 92 bpm e maior disfunção ventricular direita na raça branca.

Tabela 14 – Comparação de gravidade por raça expressa em valores absolutos e porcentagens

Marcadores de gravidade	Branca	Não-branca	p-valor
CF avançada (n:82)	25/50 (50)	13/32 (41)	NS
Relato de síncope (n:87)	6/54 (11)	1/33 (3)	NS
Edema de MMII (n:87)	18/54 (33)	9/33 (27)	NS
PA sistólica <109 mmHg (n:87)	12/54 (22)	7/33 (21)	NS
FC >92 bpm (n:87)	10/54 (19)	4/33 (12)	NS
Plaquetometria < 200 mil/mm^3 (n:64)	21/39 (54)	11/25 (44)	NS
Cr sérica > 1,5 (n:69)	0/43 (0)	1/26 (4)	NS
Derrame pericárdico (n:82)	5/51 (10)	4/31 (13)	NS
IT moderada/ grave (n:82)	35/51 (69)	20/31 (65)	NS
Disfunção de VD moderada / grave (n:75)	22/48 (46)	9/31 (29)	NS

HPi = forma idiopática; HP-DC = associadas a doenças do colágeno; HP-CC = cardiopatias congênitas com shunts intracardíacos; HPTEC = tromboembólica; MMII = membros inferiores; PA = pressão arterial; FC= frequência cardíaca; CF = classe funcional; OMS = Organização Mundial de Saúde; IT = insuficiênca tricúspide; VD = ventrículo direito

6.0 - DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

6.1 - Perfil geral

O tempo médio de início de sintomas na nossa casuística segue uma tendência mundial de ser maior que 2 anos - no nosso caso, próximo de 4 anos em média-, mas parcialmente explicado pela composição etiológica (prevalência de congênita de 18.4%)[18,71]. A média de idade – 47 anos - é compatível com outros registros que mostram uma maior prevalência deste diagnóstico entre a 3^a e a 5^a década de vida[6,71].

O IMC médio da nossa casuística (26.3 kg/m^2) foi maior que a média francesa[71] e menor que o registrado pelo Ministério da Saúde Norte-Americano (28.2 kg/m^2), pelo registro REVEAL com portadores de HP grupo

1 (28.4 kg/m^2) e pelo Instituto de Tecnologia de Israel [73,75]. Alguns trabalhos correlacionam valores de IMC mais elevados e melhor sobrevida, o que pode torná-lo um parâmetro importante na avaliação inicial e no seguimento[55,75].

Apesar de serem preditores prognósticos, os dados hemodinâmicos invasivos IC e PAD não foram utilizados como marcadores de gravidade neste estudo visto que apenas 42 pacientes realizaram CD. Obteve-se uma média de índice cardíaco de 2.2 L/min/m^2, dado este de difícil comparação pela heterogeneidade dos diversos centros de referência cujos valores variam de 2.2 a 2.8 L/min/m^2. [22,34,71,73,76] Quanto aos valores de PAD, a média da nossa casuística tende a ser discretamente maior quando comparada a de outros centros cujo valor varia de 8 a 11.5 mmHg.

O valor médio de PSAP ao ecocardiograma – 77.6 mmHg – foi menor em comparação a outros centros brasileiros que registram valores de 83 a 86 mmHg[68,70].

6.2 – Perfil etiológico

Quanto a caracterização etiológica da amostra avaliada observa-se uma menor prevalência de esquistossomose como etiologia se comparada com dados de outros centros como na Bahia, Pernambuco ou mesmo São Paulo[68-70]. As etiologias mais freqüentes foram idiopática, tromboembólica, congênita e doença mista do tecido conjuntivo Observou-se predomínio da forma idiopática semelhante a observada na casuística de outros centros nacionais e internacionais que avaliaram apenas pacientes do grupo 1[22,70-72].

Sob o aspecto de faixa etária, a menor idade ao diagnóstico foi vista na forma congênita, expressando o fato da sua instalação ser mais precoce em comparação a outras condições. Quando comparamos com casuísticas que envolvem também portadores da forma tromboembólica, observa-se que ela é a forma predominante em países com maior expectativa de vida, o que é observado no registro suíço, compatível com uma nação portadora da 4^a maior expectativa de vida do mundo[74]. Essa observação reforça o aspecto de se considerar a etiologia tromboembólica em pacientes de faixas etárias mais avançadas e diagnóstico de HP; na nossa casuística, essa etiologia

apresentou a maior média de idade e com significância estatística. Esta faixa etária mais avançada também justifica de certa forma a associação da forma tromboembólica com maiores valores de creatinina.

A comparação em termos de tempo de doença mostrou que ela é maior nas formas congênitas e menor nas formas associadas a doenças do tecido conjuntivo por motivos distintos. A forma congênita é uma etiologia de melhor prognóstico em comparação a outras possivelmente pela melhor adaptação do débito cardíaco favorecido pela própria existência do shunt, mesmo que às custas de cianose progressiva[8]. Já o menor tempo de doença na admissão em portadores de HP-DC expressa em parte o fato da etiologia por si só representar uma das condições de prognóstico mais reservado, aumentando o grau de vigilância clínica por parte dos serviços de Reumatologia e permitindo diagnósticos mais precoces, conforme pôde ser visto pelo menor valor de PSAP e pelos índices objetivos do VD – TAPSE e onda S'- visto que esta condição foi a que apresentou os melhores parâmetros.

Dentre os 4 subgrupos o que teve maior nível sérico de creatinina foi o grupo com doença tromboembólica (0.94 ± 0.25), seguido do grupo dos idiopáticos (0.92 ± 0.21), associada a colagenose (0.89 ± 0.07) e congênita (0.79 ± 0.17), possivelmente refletindo sua correlação com uma faixa etária mais avançada.

6.3 – Perfil geral de gravidade

Independente do caráter subjetivo da sua avaliação, a classe funcional ainda representa um dos principais elementos para estratificação de risco na HP. Quando comparado a dados de outros registros, observa-se um predomínio de classes funcionais avançadas nesses registros quando comparados aos nossos dados.

Tabela 15: Análise comparativa da distribuição percentual de classe funcional na admissão a um centro de referência

	CF I	CF II	CF III	CF IV
UFRJ (n: 83)	4,8	49,4	42,2	3,6
REVEAL (n: 2525)	7,6	36,7	49,7	5,6
Registro francês (n: 674)	1	24	63	12
Registro PHC (n: 500)	6	14	49	30

UFRJ = Universidade Federal do Rio de Janeiro; REVEAL[22] = registro norte-americano; PHC[41] = Registro das Universidades de Chicago, Illinois e Escola Médica Rush

Apesar da nossa casuística evidenciar menor proporção de classes funcionais mais avançadas, pode-se observar uma certa discordância com o fato da freqüência de critérios ecocardiográficos de gravidade da nossa amostra ser maior que a de muitos centros, reforçando a necessidade de um escore de gravidade associado a classe funcional que permita uma melhor estratificação de risco dos pacientes. Um estudo publicado em 2011 avaliando 484 portadores de HP do grupo 1 mostrou que um modelo de predição de mortalidade baseado apenas na CF apresentava uma acurácia de 60%. Entretanto, quando associada a outros critérios clínicos (idade, sexo, etiologia e distância no teste de caminhada de 6 minutos), laboratoriais (hemoglobina e creatinina séricas), medida da capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO em % do predito) e ecocardiográficos, a acurácia aumenta para 82%, sendo que o CD só aumenta esta acurácia para 84%, reforçando a importância do seguimento destes pacientes por métodos predominantemente não-invasivos e de baixo custo[42].

Os dados ecocardiográficos mostraram prevalência de derrame pericárdico de 11%, comparável apenas com dados de um estudo romeno que documentou uma prevalência de 7%[28]. Ambos contrastam com dados norte-americanos que apresentam prevalência de 28.6 a 54%[46,47]. Não há publicações de centros de referência brasileiros que caracterizem esta prevalência. O grau de regurgitação tricuspídea é um conhecido marcador de remodelamento ventricular direito por espelhar a repercussão funcional da dilatação do anel tricuspídeo. Nossa casuística apresenta uma das maiores

taxas de regurgitação tricuspídea moderada a grave (67% dos casos) quando comparada a outros grupos onde a prevalência varia de 44 a 56% [47,56,79,80]. Poucos trabalhos caracterizam a prevalência da disfunção do VD pela avaliação subjetiva. Dados norte-americanos documentam uma prevalência de disfunção moderada a grave do VD que varia de 11.1 a 21.8% dos pacientes, contrastando com 38.6% do nosso estudo[22,42]. Quanto a avaliação objetiva do VD, obtivemos a avaliação do TAPSE em apenas 45 pacientes cujo valor médio foi de 1.6 cm. A comparação com outros centros é difícil tendo-se em vista a ampla variabilidade de médias publicadas , de 1.2 a 2.1 cm, o que talvez expresse algumas das limitações do método como o fato dele ser uma medida unidimensional avaliando uma estrutura tridimensional e potencialmente superestimado pelo grau de regurgitação tricuspídea[28,44,48,52].

Apenas um paciente apresentava Cr maior ou igual a 1.5 mg/dl, enquanto que metade apresentou uma plaquetometria menor que 200 mil/mm^3

6.4 – Perfil comparativo de gravidade por grupos etiológicos

Pacientes com a forma tromboembólica apresentaram-se com mais edema de MMII, enquanto que o grupo dos idiopáticos apresentou-se mais frequentemente com FC acima de 92 bpm. Apesar de não atingir significância estatística, o grupo idiopático também apresentou mais síncope e disfunção de VD. O grupo HPTEC apresenta-se mais frequentemente com classes funcionais mais avançadas e maior remodelamento ventricular direito expresso pela regurgitação tricúspide. A forma congênita é a que se apresenta com níveis pressóricos mais baixos e mais plaquetometria abaixo de 200 mil/mm^3, enquanto que a forma associada a doenças do tecido conjuntivo é a que apresenta mais frequentemente derrame pericárdico, possivelmente por conta da serosite inflamatória característica desse subgrupo, principalmente se levarmos em consideração seu melhor perfil em termos tanto de classe funcional como de disfunção do VD por avaliação objetiva e subjetiva. E ainda, o grupo dos idiopáticos foi o que se apresentou

com maior freqüência no estrato de Gravidade Maior , quando consideramos a análise de todos os critérios.

Quando os idiopáticos foram comparados aos que têm causas definidas, eles apresentaram maior prevalência de Gravidade Maior; entretanto, a diferença foi estatisticamente significativa para síncope, FC acima de 92 bpm e disfunção moderada a grave do VD no grupo idiopático. Quanto a presença de classes funcionais mais avançadas e presença de derrame pericárdico, elas foram aproximadamente semelhantes. É importante notar que, apesar das outras etiologias apresentarem menos disfunção do VD moderada a grave, a taxa de IT moderada a grave encontrada é semelhante ao do grupo idiopático. O grupo não-idiopático apresenta mais edema de MMII ao exame físico no momento de avaliação inicial mas sem significância estatística, além de uma prevalência discretamente maior de plaquetometria menor que 200 mil/mm^3 e PA menor ou igual a 109 mmHg.

6.5 – Perfil de gravidade por grupos raciais e diferentes níveis de escolaridade

Não há até o momento nenhum trabalho brasileiro que caracterize o perfil racial e nível de escolaridade de pacientes portadores desta doença. Estudos voltados para outras doenças como câncer de mama e de próstata demonstram o papel da raça como elemento preditor de pior prognóstico[59,60]. A comparação entre raças mostrou que a raça branca apresenta-se com classes funcionais mais avançadas, maior prevalência de síncope e maior grau de disfunção do VD, porém, sem ter atingido significância estatística. Estes achados são compatíveis com publicação prévia que não mostrou associação entre raça e gravidade numa análise de 218 pacientes portadores de HP do grupo 1 de outro centro de referência com distribuição racial semelhante[41].

Houve uma associação estatisticamente significativa entre menor escolaridade e idade mais avançada no momento da admissão, além deste subgrupo ter apresentado uma maior tempo de doença. Também houve associação com classe funcional mais avançada , maior grau de disfunção

ventricular direita e mais hipotensão durante a avaliação inicial no nosso centro de referência. Apesar do nível de escolaridade ter seu papel como fator prognóstico validado em doenças como câncer de mama e insuficiência renal crônica[64-67]; pouco se conhece acerca do seu papel prognóstico em portadores de HP.

7.0 – LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O presente estudo foi baseado em um único centro e por meio de coleta retrospectiva dos dados, não permitindo uma generalização dos achados em âmbito nacional. A documentação da HP pelo método padrão-ouro – uso do CD – e a caracterização objetiva da função ventricular direita ao ecocardiograma foi possível em menos da metade da amostra, o que acaba por limitar a capacidade de estratificação de risco da nossa casuística e acabou por exigir o uso do conceito ecocardiográfico de HP. Ainda como fatores limitantes na identificação de marcadores de gravidade podem ser citados a impossibilidade de medida da capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO) na avaliação inicial por questões técnicas referentes a disponibilidade do método no nosso centro e os dados referentes ao teste de caminhada de 6 minutos, os quais frequentemente eram obtidos pela primeira vez num momento muito posterior a avaliação inicial ao nosso centro de referência. A indisponibilidade do uso de biomarcadores de gravidade na prática assistencial do nosso centro – como BNP, NT-proBNP e até as troponinas I e T - também representa um fator limitante da estratificação de risco destes pacientes.

8.0 – CONCLUSÕES

1- Este representa o primeiro trabalho brasileiro baseado em um centro de referência em HP que busca a caracterização dos seus pacientes por meio da identificação do perfil racial e nível de escolaridade, aliada a identificação de dados clínicos, funcionais, ecocardiográficos, laboratoriais e hemodinâmicos invasivos. Os pacientes atendidos são predominantemente oriundos do Rio de Janeiro, sexo feminino e raça branca, com idade média de 47 anos e em torno de 4 anos de evolução dos sintomas, com pelo menos 33.5% dos pacientes tendo pelo menos o 2^{o} grau completo;

2- Foi observada na nossa casuística um predomínio da forma idiopática, tromboembólica e associada a cardiopatia congênita. A prevalência de esquistossomose é mais baixa do que aquela citada em outras publicações. A forma tromboembólica é a que se apresenta em indivíduos de faixas etárias mais avançadas, enquanto que os mais jovens são os da forma congênita. Aqueles com diagnóstico mais precoce e melhor perfil ecocardiográfico na admissão são os com HP – DC;

3- Nossa casuística é caracterizada por menos gravidade em termos funcionais e maior gravidade sob o aspecto ecocardiográfico e hemodinâmico invasivo em comparação a outros centros;

4- O nosso estudo mostrou que aqueles que se apresentam com maior gravidade clínica, funcional e ecocardiográfica são os portadores da forma idiopática em relação às outras condições, principalmente quando comparados com os grupos de etiologias definidas em conjunto, reforçando a importância da necessidade de um diagnóstico etiológico durante a investigação da HP;

5- Apesar de não atingir significância estatística, pacientes da raça branca chegam ao centro de referência com menor tempo de evolução dos sintomas, apresentando-se mais graves em relação a não-brancos quando admitidos para iniciarem uma investigação. A comparação por nível de escolaridade mostra uma idade maior no grupo de menor escolaridade e com significância estatística; em termos de tempo de evolução dos sintomas, ele é maior no grupo de escolaridade menor mas não chega a atingir significância estatística. O grupo de menor escolaridade também tende a se apresentar com maior gravidade quando admitidos no nosso centro de referência.

9.0 – REFERÊNCIAS

1- Romano SE. Revisão conceitual de Hipertensão Pulmonar. Pulmão RJ 2010;19(1-2):33-39

2- BARLETTA, J; GENNARI, M; CIPOLOTTI, R. A perspectiva cognitivo-comportamental dos aspectos psicossociais que interferem na qualidade da relação médico-paciente. Psicol. rev. (Belo Horizonte), Belo Horizonte, v. 17, n. 3, dez. 2011

3- Gibbs JSR. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. Thorax. 2008;63(Suppl 2):ii1-ii41.

4- McLaughlin, V; Suissa, S. Prognosis of Pulmonary Arterial Hypertension: The Power of Clinical Registries of Rare Diseases. Circulation. 2010;122:106-108

5- Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, et al. (2009) Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 54: S55–66

6- Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, 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 – 2537.

7- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography. 2010;23(7):685–713

8- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, McGoon MD, Park MH, Rosenson RS, Rubin LJ, Tapson VF, Varga J. 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. Circulation. 2009;119:2250–2294

9- Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009;54(1s1):S43-S54

10- Beghetti M et al. Pulmonary Hypertension in Congenital Shunts. Rev Esp Cardiol. 2010;63(10):1179-93

11- Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001-2006. Heart. 2009;95:312-7.

12- Klob J. Endarteriitis pulmonalis deformans. Wochenblatt der k. k. Gesellschaft der Ärzte in Wien 1865;21:357-361.

13- Gurtner HP Ätiologie und Häufigekeit der primär vaskullärem Formen des chronischen cor pulmonale. *Dtsh Med Wochenschr* 1969; 94:850.

14- Kay JM, Smith P, Heath D. Aminorex and the pulmonary circulation. *Thorax* 1971; 26:262-70.

15- Abenhaiim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 335:609-16.

16- Mark EJ Patalas ED, Chang HT, Evans RI Kessler SC. Fatal pulmonary hypertension associated with short-term use of fenfluramine and phetermine. N Engl J Med 1997; 337:602-6.

17- Hatano S, Strasser T. Primary Pulmonary Hypertension: Report on a WHO Meeting, Geneva 15–17 October 1973. Geneva, World Health Organization, 1975

18- Rich S, Danzker DR, Ayres SM *et al*. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. Ann Int Med 1987; 107:216–223. 8.

19- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM *et al*. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Ann Int Med* 1991; 115:343–349

20- McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. Eur Respir Rev. 2012 Mar 1;21(123):8-18.

21- Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Introduction. Chest. 2004;126:7S-10S.

22- Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting Survival in Pulmonary Arterial Hypertension: Insights From the REVEAL Registry. Circulation. 2010; 122:164-172

23- Jing Z, Xu X, Han Z, et al. Registry And Survival Study In Chinese Patients With Idiopathic And Familial Pulmonary Arterial Hypertension. CHEST. 2007;132(2): 373-379.

24- McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. Circulation 2002; 106: 1477–1482.

25- Kuhn KP, Byrne DW, Arbogast PG, et al. Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 580–586.

26- Barst RJ, Galie N, Naeije R, et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. Eur Respir J 2006; 28: 1195–1203.

27- McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. Eur Respir J 2005; 25: 244–249.

28- Corciova FC, Arsenescu-Georgescu C. Prognostic factors in pulmonary hypertension. Maedica (Buchar). 2012 Jan;7(1):30-7

29- Henkens IR, Van Wolferen SA, Gan CT, Boonstra A, Swenne CA, Twisk JW, et al. Relation of resting heart rate to prognosis in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Am J Cardiol 2009 May 15;103(10): 1451e6 .

30- Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. Circulation 2000; 102: 865–870.

31- Mauritz GJ, Rizopoulos D, Groepenhoff H, et al. Usefulness of serial N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements for determining prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. Am J Cardiol 2011; 108: 1645–1650.

32- Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain

natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. Chest 2006; 129: 1313–1321.

33- Heresi GA, Tang WH, et al. Sensitive cardiac troponin I predicts poor outcomes in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2012 39:939-944

34- Torbicki, A., Kurzyna, M., Kuca, P., Fijałkowska, A., Sikora, J., Florczyk, M., Pruszczyk, P., Burakowski, J. and Wawrzyn´ ska, L. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. Circulation 2003, 108, 844–848

35- Filusch A, Giannitsis E, et al High-sensitive troponin T: a novel biomarker for prognosis and disease severity in patients with pulmonary arterial hypertension. Clinical Science (2010) 119, 207–213

36- Hoeper MM, Hohlfeld JM, Fabel H. Hyperuricemia in patients with right or left heart failure, Eur Respir J 1999; 13: 682–685.

37- Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. Chest 2000; 117: 19–24.

38- Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:487–92

39- Chin KM, Channick RN, de Lemos JA, et al. Hemodynamics And Epoprostenol Use Are Associated With Thrombocytopenia In Pulmonary Arterial Hypertension Chest. 2009;135(1):130-136.

40- Taguchi H; Kataoka M, et al. Platelet Level as a New Prognostic Factor for Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension in the Era of Combination Therapy. Circulation Journal ; 76: 1494 – 1500

41- Shah SJ, Thenappan T, Rich S, et al. Association of serum creatinine with abnormal hemodynamics and mortality in pulmonary arterial hypertension. Circulation 2008;117:2475–2483

42- Kane GC, Maradit-Kremers H, et al. Integration of Clinical and Hemodynamic Parameters in the Prediction of Long-term Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. Chest. 2011;139(6):1285-1293.

43- Bustamante-Labarta M, Perrone S, De La Fuente RL, et al. Right atrial size

and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. J Am Soc Echocardiogr. 2002;15:1160–1164.

44- Ghio S, Klersy C., et al. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. International Journal of Cardiology 140 (2010) 272–278

45- Park B, Dittrich HC, Polikar R, Olson L, Nicod P. Echocardiographic evidence of pericardial effusion in severe chronic pulmonary hypertension. Am J Cardiol. 1989 Jan 1;63(1):143-5.

46- Hinderliter AL, PWt Willis, Long W, Clarke WR, Ralph D, Caldwell EJ, et al. Frequency and prognostic significance of pericardial effusion in primary pulmonary hypertension. PPH Study Group. Primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol 1999 Aug 15;84(4):481e4. A10.

47- Shimony A, Fox BD, Langleben D, Rudski LG. Incidence and Significance of Pericardial Effusion in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. Canadian Journal of Cardiology xx (2012)

48- Brierre G, Blot-Souletie N, Degano B, et al. New echocardiographic prognostic factors for mortality in pulmonary arterial hypertension. Eur J Echocardiogr 2010; 11: 516–522.

49- Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Housten-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:1034–41

50- Lee CY, Chang SM, Hsiao SH, Tseng JC, Lin SK, Liu CP. Right heart function and scleroderma: Insights from tricuspid annular plane systolic excursion. Echocardiography. 2007;24:118–25

51- Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular func- tion. J Am Soc Echocardiogr 1996;9:838–847.

52- Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Hsiao JF, Maa- louf JF, Ammash NM, McCully RB, Miller FA, Pellikka PA, Oh JK, Kane GC. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest 2011;139:1299 - 1309.

53- Hardegree EL, Sachdev A, et al. Role of serial quantitative assessment of right ventricular function by strain in pulmonary arterial hypertension. Am J Cardiol. 2013 Jan 1;111(1):143-8.

54- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopul- monary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 487–492.
55- Benza RL, Gomberg-Maitland M, Naeije R, et al. Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized, placebo-controlled trials. J Heart Lung Transplant 2011; 30: 982–989.
56- Gilbert C, Brown MC, Cappelleri JC, et al. Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial hypertension following treatment with sildenafil. Chest 2009; 135: 137–142.
57- Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prog- nostic factors and survival. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 780–788.
58- Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. Circulation 2002; 106: 319–324.
59- Beretta L, Scorza R, Del Papa N, Mazzone A. Bosentan improves functional class, pulmonary artery systolic pressure, and DLCO in scleroderma patients with pulmonary hypertension: a possible synergy with iloprost. J Rheumatol. 2006 Sep;33(9):1915-6
60- van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2007; 28: 1250–1257.
61- Gan CT-J, Lankhaar J-W, Westerhof N, et al. Noninvasively assessed pulmonary artery stiffness predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. Chest. 2007;132:1906-1912
62- Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, Welte T, Hoeper MM. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2012 Mar;39(3):589-96.
63- Migowski A & Silva GA. Sobrevida no câncer de próstata localizado Rev Saúde Pública 2010;44(2):344-52
64- Schneider IJC, d'Orsi E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil . Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 25(6):1285-1296, jun, 2009

65- Martin S, Franco R, Matsubara B, et al. Influência da escolaridade na hipertrofia miocárdica de pacientes em hemodiálise. J Bras Nefrol 2010;32(1):71-76
66- ORiordan E, Lambe D, ODonoghue DJ, New J, Foley RN. Variation in dialysis patient mortality by healthy authority. Q J Med 2003; 96:739-45.
67- Port FK, Wolfe RA, Levin NW, Guire KE, Ferguson CW. Income and survival in chronic dialysis patients. ASAIO transactions 1990; 36:154-7.
68- Machado C, Brito I, Souza D, Correia LC . Frequência Etiológica da Hipertensão Pulmonar em Ambulatório de Referência na Bahia. Arq Bras Cardiol 2009; 93(6) : 679-686
69- Japyassú F, Mendes A., Bandeira A, Oliveira F, Filho D. Perfil Hemodinâmico de Gravidade ao Teste de Vasorreatividade Pulmonar em Esquistossomóticos Arq Bras Cardiol 2012;99(3):789-796
70- Lapa M, Ferreira E, Jardim C, Martins B, Arakaki J, Souza R. Características clínicas dos pacientes com hipertensão pulmonar em dois centros de referência em São Paulo. Rev Assoc Med Bras. 2006; 52 (3): 139-43.
71- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 1023–1030.
72- Peacock A.J., Murphy N.F. et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2007; 30: 104–109

73- Burger CD, Foreman AJ, Miller DP, Safford RE, McGoon MD, Badesch DB. Comparison of body habitus in patients with pulmonary arterial hypertension enrolled in the Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management with normative values from the National Health and Nutrition Examination Survey. Mayo ClinProc. 2011;86:105–12
74- United Nations World Population Prospects: 2006 revision – Table A.17 for 2005-2010
75- Zafrir B, Adir Y, Shehadeh W, Shteinberg M, Salman N, Amir O. The association between obesity, mortality and filling pressures in pulmonary hypertension patients; the "obesity paradox". Respir Med. 2013 Jan;107(1):139-46
76- ZENG Wei-jie, SUN Yun-juan, XIONG Chang-ming, GU Qing and HE Jian-guo Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-

diastolic diameter ratio in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Chin Med J 2011;124(11):1672-1677

77- van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, et al. Progressive Right Ventricular Dysfunction in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Responding to Therapy. JACC Vol. 58, No. 24, 2011 December 6, 2011:2511–9

78- Kroll MH, Afshar-Kharghan V. Platelets in pulmonary vascular physiology and pathology. Pulm Circ. 2012 Jul;2(3):291-308.

79- Haznedaroğlu IC, Atalar E, et al. Thrombopoietin inside the pulmonary vessels in patients with and without pulmonary hypertension. Platelets. 2002 Nov;13(7):395-9

ANEXO I

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Hospital Universitário
Clementino Fraga Filho

PROJETO H.A.P.

DADOS DEMOGRÁFICOS:

Registro:

SEXO: ( ) M ( ) F

IDADE NA 1ª AVALIAÇÃO: _____ anos

ESCOLARIDADE :

RAÇA:

PROFISSÃO:

ESTADO CIVIL :

DADOS CLÍNICOS NO MOMENTO DA 1ª AVALIAÇÃO PELO AMBULATÓRIO DE HP:

TEMPO DE INÍCIO DOS SINTOMAS RELATADOS: _____ meses

RELATO DE SÍNCOPE: ( ) SIM ( ) NÃO

PRESENÇA DE EDEMA DE MMII : ( ) SIM ( ) NÃO

PRESSÃO ARTERIAL : _____ / _____ mm Hg

FREQUÊNCIA CARDÍACA: _____ bpm

CONDIÇÃO CLÍNICA ASSOCIADA A HP :

Uso de terapias à época da 1ª avaliação :

( ) Varfarina ( ) Estatina ( ) Digital ( ) Beta-bloq ( ) O2 DOMICILIAR

( ) Furosemida ( ) Hidroclorotiazida ( ) AAS ( ) ESPIRONOLACTONA

( ) SILDENAFILA ( ) BOSENTANA

PESO: ALTURA:

Av. Brigadeiro Trompowsky, s/nº - 8º andar – Ilha do Fundão – Rio de Janeiro – RJ Brasil –
cep.: 21941-590 – Tel.: (21) 2562-2618 ou 2750 – Fax: (21) 2562-2759

DADOS FUNCIONAIS NA ÉPOCA DA 1ª AVALIAÇÃO:

CF inicial:

Primeiro TC6M: _____ m data:

SpO2 inicial: % SpO2 final: %

FC inicial: FC final:

EXAMES LABORATORIAIS NA 1ª AVALIAÇÃO NO AMB DE HAP :

Cr sérica: Clearence de Cr estimado:

Uréia: Ácido úrico : Col total: Triglicerídeos:

LDL-col: HDL-col:

Plaquetometria:

Índice de anisocitose (RDW): Valor:

Valor após 1 ano:

Hematócrito : Hemoglobina:

Fez CAT direito: ( ) sim ( ) não