

Frequência Etiológica da Hipertensão Pulmonar em Ambulatório de Referência na Bahia

Etiological Frequency of Pulmonary Hypertension in a Reference Outpatient Clinic in Bahia, Brazil

Cesar Machado, Ísis Brito, Denile Souza, Luis Cláudio Correia

Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil

Resumo

Fundamento: A hipertensão pulmonar (HP) resulta de diversas etiologias com possíveis influências geográficas, porém poucos trabalhos descrevem a frequência etiológica da HP, especialmente em nosso meio. Não está claro se existe associação entre etiologia e nível de pressão pulmonar ou intensidade da sintomatologia.

Objetivo: 1) descrever a prevalência etiológica da HP na Bahia; 2) avaliar se a etiologia é fator determinante no nível de pressão pulmonar; 3) avaliar se a etiologia é fator determinante na classe funcional; 4) identificar os demais preditores do nível de pressão pulmonar e da classe funcional.

Métodos: Estudo observacional, de corte transversal, em portadores de HP atendidos no Ambulatório Magalhães Neto, entre junho de 2005 e dezembro de 2007. A HP foi definida como pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) > 40 mmHg pelo ecocardiograma. Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou doença ventricular esquerda não foram incluídos.

Resultados: Foram estudados 48 pacientes com PSAP de 86 ± 24 mmHg. Quanto à etiologia, 42% dos pacientes foram classificados como idiopáticos, seguidos de 25% de esquistossomose, 19% de cardiopatia congênita e 10% de embolia pulmonar crônica. O maior tempo de doença prediz pressões mais elevadas em cardiopatas. Indivíduos com esquistossomose tiveram melhor desempenho funcional quando comparados aos demais (456 ± 58 vs. 299 ± 138 metros, $p = 0,005$). Etiologia esquistossomótica e idades menores apresentam melhor classe funcional.

Conclusão: 1) Prevalece a classificação idiopática, sendo a esquistossomose a causa específica mais frequente em nosso meio; 2) pacientes com etiologia esquistossomótica e de idades menores apresentam melhor classe funcional; 3) cardiopatia congênita resulta em maior nível de pressão na artéria pulmonar, provavelmente devido ao maior tempo de doença. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(6):679-686)

Palavras-chave: hipertensão pulmonar/etiologia, esquistossomose.

Summary

Background: Pulmonary hypertension (PH) results from several etiologies, with possible geographic influences; however, few studies have described the etiological frequency of PH, especially in our country. It is not clear whether there is an association between etiology and pulmonary pressure level or symptom intensity.

Objectives: 1) to describe the etiological prevalence of PH in the state of Bahia, Brazil; 2) to evaluate whether the etiology is a determinant factor for the pulmonary pressure level; 3) to evaluate whether the etiology is a determinant factor for functional class; 4) to identify the other predictors of pulmonary pressure level and functional class.

Methods: The present was an observational, cross-sectional study that analyzed individuals with PH treated at the Magalhaes Neto Outpatient Clinic, between June 2005 and December 2007. PH was defined as pulmonary artery systolic pressure (PASP) > 40 mmHg measure at the echocardiogram. Patients with chronic obstructive pulmonary disease or ventricular disease were excluded from the study.

Results: A total of 48 patients with PASP = 86 ± 24 mmHg were studied. Regarding the etiology, 42% of the patients were classified as idiopathic, followed by 25% as schistosomatic, 19% as congenital cardiopathy and 10% of chronic pulmonary embolism. A longer time of disease predicted higher pressures in patients with cardiopathy. Individuals with schistosomiasis had the best functional performance when compared to the others (456 ± 58 vs. 299 ± 138 meters, $p=0.005$). The schistosomatic etiology and younger age presented better functional class.

Conclusions: 1) the idiopathic classification is the most prevalent, with schistosomiasis being the most frequent specific cause in our country; 2) patients with schistosomatic etiology and of younger age present better functional class. 3) the congenital cardiopathy results in a higher pressure level in the pulmonary artery, probably due to the longer duration of the disease. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(6):629-636)

Key Words: hypertension, pulmonary/etiology; schistosomiasis.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: César Garcia Machado •

Rua Cláudio Arouca, 115/1202, Brotas - 40290-160 - Salvador, BA, Brasil

E-mail: cgmachado@yahoo.com

Artigo recebido em 30/03/08; revisado recebido em 07/10/08; aceito em 21/11/08.

Introdução

A hipertensão pulmonar (HP) representa um grupo de doenças caracterizadas pelo aumento contínuo da pressão vascular pulmonar, que, progressivamente, pode resultar em quadros avançados de falência ventricular direita¹. Em 2003, especialistas da Organização Mundial de Saúde definiram uma classificação etiológica da HP, visando a contribuir com o manejo clínico desses pacientes².

Existem diferenças regionais quanto à etiologia da HP. Por exemplo, na França³, a frequência de HP por drogas anorexígenas é maior que o descrito nos Estados Unidos da América⁴. Portanto, é provável existir uma forte influência regional nas etiologias da HP, justificando a reprodução desses estudos de prevalência em nosso meio, no qual a esquistossomose é considerada doença endêmica.

No Brasil, o único estudo publicado aborda o perfil epidemiológico desses pacientes em dois centros de referência na Cidade de São Paulo⁵, baseado em análise retrospectiva de prontuário. Por atuarem como centros atrativos a pacientes de várias partes do país, tal estudo foi considerado pelos autores uma amostra representativa da população brasileira portadora de HP.

No presente estudo, descrevemos a prevalência das diferentes etiologias de hipertensão pulmonar em um centro de referência da capital baiana, utilizando pesquisa sistemática e predefinida da causa da doença. Testamos também a hipótese de que a gravidade clínica guarda relação com a etiologia do problema.

Métodos

População do estudo

O presente estudo observacional, de corte transversal, foi realizado no Ambulatório de HP do Hospital Universitário Professor Edgar Santos, da Universidade Federal da Bahia, um dos dois ambulatórios especializados em HP no estado. Pacientes atendidos nessa unidade, entre junho de 2005 e dezembro de 2007, com diagnóstico de HP pelo ecocardiograma, definidos como pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) > 40 mmHg⁶, foram considerados candidatos ao estudo.

Após o ecocardiograma inicial, um segundo ecocardiograma foi realizado preferencialmente por um mesmo observador, a fim de confirmar os achados diagnósticos de HP e minimizar possíveis erros de mensuração descritos no primeiro. Isso foi possível em 70% dos pacientes incluídos na amostra.

Pacientes que apresentassem doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou insuficiência cardíaca esquerda não foram incluídos, pois nessas circunstâncias a HP exerce um papel secundário na fisiopatologia e no quadro clínico. Pacientes cuja investigação etiológica de HP não foi realizada por falta de seguimento e aqueles que não concordaram em participar do estudo também foram excluídos. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Baiana para Desenvolvimento das Ciências.

Classificação etiológica

Os participantes do estudo foram submetidos a um protocolo de investigação etiológica, caracterizado por ultrassom de

abdome superior, sorologia para colagenose (fator antinuclear e fator reumatóide), sorologia para HIV e investigação sobre a utilização de drogas nos últimos dez anos. Pacientes de moderada a alta suspeita clínica de tromboembolismo pulmonar (TEP) crônico foram submetidos à cintilografia pulmonar (CP) de perfusão, tomografia contrastada (TC) de artérias pulmonares ou arteriografia pulmonar.

Assim como no ecocardiograma, os exames de ultrassom abdominal foram preferencialmente direcionados a um único observador, visando a uniformidade da avaliação diagnóstica. O protocolo diagnóstico aplicado objetivou definir uma etiologia para a HP.

A investigação iniciava-se pelo teste diagnóstico referente à etiologia de maior probabilidade pré-teste e prosseguia com os demais exames na medida em que o anterior não esclarecia o diagnóstico.

As etiologias foram definidas previamente, de acordo com os seguintes critérios:

1. Esquistossomose – padrão ultrassonográfico de fibrose periportal (espessamento ecogênico da veia porta e seus ramos, espessamento do colo e da parede da vesícula biliar), associado à hipertensão portal (aumento do diâmetro da veia porta e seus ramos, presença de veias colaterais, esplenomegalia e ascite)⁷⁻¹².

2. Hipertensão portopulmonar (HAP) associada à hipertensão portal (aumento do diâmetro da veia porta e seus ramos, presença de veias colaterais, esplenomegalia e ascite), sem características de esquistossomose. A cirrose hepática, uma das causas mais comuns de hipertensão portal, foi definida como padrão ultrassonográfico de aumento do lobo esquerdo, atrofia do lobo direito do fígado e espessamento com irregularidade nodular da superfície do fígado¹³.

3. Cardiopatia congênita – evidência ecocardiográfica de condições que provoquem *shunt* esquerda-direita com hiperfluxo pulmonar, tais como comunicação interatrial (CIA), comunicação interventricular (CIV) e persistência do canal arterial. O exame foi realizado pelas janelas paraesternal longitudinal e transversal, apical quatro câmaras, subcostal e supraesternal. Um estudo cuidadoso dos septos interatrial ou interventricular foi realizado a fim de detectar discontinuidades, com correspondente *shunt* ao mapeamento de fluxo colorido, o que definiria, respectivamente, CIA e CIV. Foi pesquisado o fluxo retrógrado na artéria pulmonar, sugestivo de persistência do canal arterial.

4. TEP-CP de alta probabilidade^{14,15}, TC de artérias pulmonares ou arteriografia pulmonar com defeitos de enchimento.

5. Infecção por vírus HIV – sorologia positiva para HIV pelo método ELISA, confirmado por Westernblot.

6. Colagenose – quadro clínico associado a testes sorológicos específicos positivos.

7. Drogas anorexígenas – pacientes em uso ou com história de uso de drogas inibidoras do apetite. Os pacientes que não apresentaram dados clínicos ou laboratoriais confirmatórios da presença de qualquer das morbidades acima descritas foram classificados como portadores de HAP idiopática.

Mensuração da pressão da artéria pulmonar

Todos os pacientes tiveram estimativa não invasiva da PSAP pelo ecocardiograma, adicionando o valor do

gradiente máximo da insuficiência tricúspide à pressão no átrio direito^{6,16}. Um subgrupo aleatório dos pacientes foi submetidos a cateterismo cardíaco direito, com medida invasiva da pressão média da artéria pulmonar (PMAP) por cateter posicionado nesse local¹⁷⁻¹⁹.

Avaliação da gravidade clínica

Visto que se trata de um estudo transversal, não houve seguimento clínico a fim de registrar mortalidade. A gravidade clínica foi acessada por critérios de morbidade, ou seja, pela caracterização da classe funcional (CF). Essa foi definida qualitativamente pela classificação da *New York Heart Association*²⁰ em: CF I (assintomáticos às atividades habituais); CF II (leve limitação aos esforços habituais); CF III (limitação severa aos esforços habituais) e CF IV (sintomáticos em repouso).

Além disso, foi realizado teste de seis minutos de caminhada (T6MC) por protocolo previamente validado^{18,21}, a fim de quantificar a CF em metros caminhados durante esses minutos. Critérios ecocardiográficos de gravidade, tais como diâmetro do ventrículo direito, disfunção sistólica do ventrículo direito pelo menos moderada e presença de derrame pericárdico, foram cuidadosamente registrados durante o ecocardiograma. A saturação de hemoglobina foi avaliada por oxímetro de pulso, e a concentração de hemoglobina foi dosada no sangue.

Análise dos dados

A prevalência de cada causa da HP foi expressa em proporção de 95% do intervalo de confiança. Para avaliar se a etiologia é fator determinante no nível de pressão pulmonar, a PSAP foi comparada entre os grupos etiológicos por análise de variância (ANOVA). Para avaliar a associação da etiologia com a CF, o valor numérico do T6MC foi comparado entre os grupos etiológicos por ANOVA. Teste *t* de *Student* foi usado para comparar essas variáveis contínuas entre dois grupos definidos de acordo com a presença ou a ausência de esquistossomose.

Finalmente, para identificar preditores de gravidade clínica, o valor do T6MC foi dicotomizado em sua mediana. As variáveis contínuas foram comparadas entre os dois grupos pelo teste *t* de *Student*, e as categóricas, pelo teste do qui-quadrado ou

exato de Fisher. O mesmo foi feito com a dicotomização da pressão pulmonar em sua mediana. A análise de regressão logística foi usada para ajustar os preditores de gravidade para variáveis de confusão. A significância estatística foi definida como $p < 0,05$, e o SPSS (SPSS Inc., Chicago, Il), versão 12.0, foi o pacote estatístico utilizado.

Resultados

Características gerais da amostra e prevalência etiológica

Durante o período do estudo, 84 pacientes foram avaliados com suspeita clínica e sinais de HP ao ecocardiograma inicial. Desses, 20 não completaram critérios de inclusão, oito não tiveram HP confirmada pelo segundo ecocardiograma, um apresentou PMAP normal no cateterismo cardíaco, seis apresentavam HP decorrente de DPOC, e cinco, decorrentes de insuficiência cardíaca ou valvar esquerda. Dezesesseis pacientes não mantiveram seguimento que permitisse a investigação diagnóstica confirmatória, bem como a definição etiológica.

Assim, a amostra final constituiu-se de 48 indivíduos, 67% do sexo feminino, média de idade 46 ± 16 anos e tempo de sintomatologia de 69 ± 82 meses. A média da PSAP, estimada pelo ecocardiograma na totalidade dos pacientes, foi 86 ± 24 mmHg, indicando níveis de pressão pulmonar severamente elevados.

Em concordância, a PMAP estimada pelo cateterismo cardíaco, em um subgrupo de 27 pacientes, foi 58 ± 15 mmHg. Quanto à definição etiológica, 20 pacientes não tiveram causa específica identificada pela avaliação de rotina, sendo classificados como etiologia idiopática (prevalência de 42%; 95% IC: 28%-56%). A etiologia esquistossomótica foi identificada em 12 pacientes (prevalência de 25%; 95% IC: 14%-39%); cardiopatia congênita em nove pacientes (prevalência de 19%; 95% IC: 10%-32%), seguido de TEP em cinco pacientes (prevalência de 10%; 95% IC: 4%-22%). Uma mulher de 48 anos recebeu o diagnóstico de colagenose (dermatomiosite), e outra de 49 anos foi diagnosticada com hipertensão portopulmonar secundária à cirrose hepática (Figura 1).

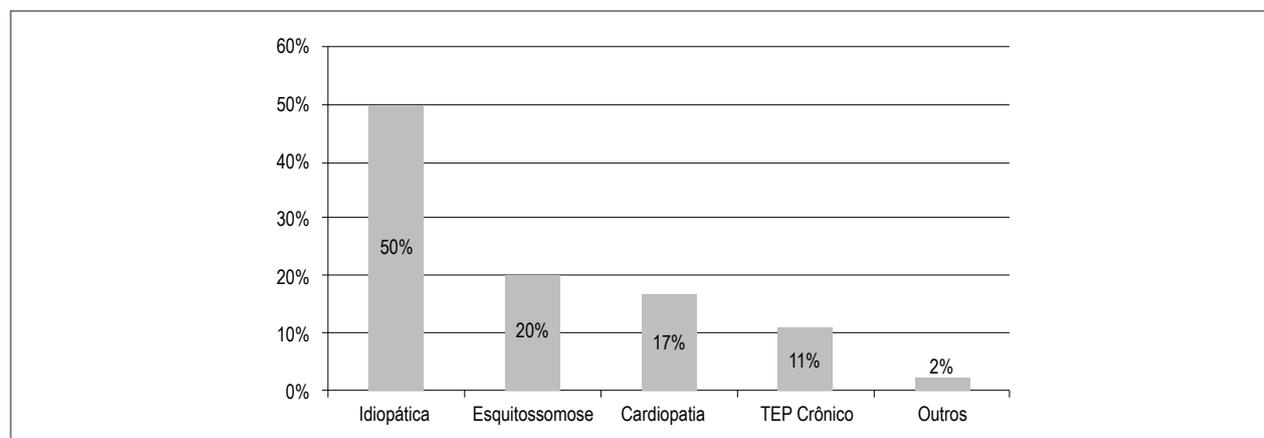


Figura 1 - Gráfico de barras representa a prevalência etiológica de HP em frequência relativa. Os números acima das barras indicam a quantidade absoluta de pacientes em cada grupo. Cardiopatia - cardiopatia congênita; TEP - tromboembolismo pulmonar; Outras - colagenose e hipertensão portopulmonar.

Entre os 20 pacientes classificados como etiologia idiopática, seis não se submeteram à avaliação completa dos exames planejados. Nesse grupo de 20, quatro pacientes não realizaram ultrassom abdominal, três não realizaram sorologias para colagenose e HIV, além de ausência de investigação para TEP em outros três. As cardiopatias congênitas distribuíram-se da seguinte forma: seis casos de CIA, dois casos de CIV e um caso de persistência do canal arterial. Dos cinco pacientes com TEP, dois tiveram o diagnóstico firmado por CP de alta probabilidade e um por TC do tórax. O diagnóstico foi firmado por ambos CP e TC em um paciente e em outro pelos três exames com combinação de CP, TC e arteriografia pulmonar. Quando comparados em relação às características demográficas, os pacientes apresentaram predominância do sexo feminino, a exceção de esquistossomose, que apresentou 42% de mulheres, comparado a 75% nos demais grupos reunidos ($p = 0,03$). Foi observado maior tempo de doença nos pacientes com cardiopatia congênita (171 ± 139 meses) em relação aos demais (54 ± 62 vs. 54 ± 37 vs. 31 ± 21 meses, $p = 0,006$). As demais características foram semelhantes entre os grupos. Importante salientar que não houve diferença entre esses grupos quanto à frequência de terapia com Sildenafil (Tabela 1).

Influência da etiologia na pressão pulmonar e na classe funcional

Não houve diferença estatística nos níveis da PSAP medida pelo ecocardiograma entre os pacientes com etiologia idiopática (79 ± 23 mmHg), esquistossomótica (95 ± 20

mmHg), cardiopatia congênita (94 ± 32 mmHg) ou embólica (83 ± 18 mmHg), a despeito de uma aparente superioridade nos pacientes com cardiopatia congênita e esquistossomose ($p = 0,18$) (Figura 2). Colagenose e hipertensão portopulmonar não participaram dessa comparação, pois cada uma dessas etiologias foi representada por apenas um paciente.

Cateterismo cardíaco foi realizado em mais da metade dos pacientes idiopáticos, esquistossomóticos e congênitos. Ao comparar esses três grupos quanto à PMAP medida pelo cateterismo, nota-se que pacientes com cardiopatia congênita apresentam maior nível de pressão (71 ± 12 mmHg) em relação a pacientes de causa idiopática (53 ± 14 mmHg), esquistossomóticos (53 ± 14 mmHg) ou com significância estatística ($p = 0,02$) (Figura 3 - painel A). Tromboembolismo pulmonar não participou dessa comparação, pois apenas um paciente realizou cateterismo. Quando pacientes com cardiopatia congênita foram comparados com as demais etiologias agrupadas, a diferença na PMAP mostrou-se altamente significativa (71 ± 12 mmHg vs. 54 ± 13 mmHg; $p = 0,005$) (Figura 3 - painel B). Após ajuste para tempo de doença, a cardiopatia congênita perdeu a associação com a PMAP ($p = 0,79$), indicando que essa condição provavelmente apresenta maiores valores de pressão devido ao maior tempo de doença.

Em relação à CF, indivíduos com etiologia esquistossomótica apresentaram tendência a melhor desempenho no teste de seis minutos de caminhada (456 ± 58 metros), quando comparados a pacientes idiopáticos (291 ± 135 metros), cardiopatas (320 ± 132 metros) ou embólicos (241 ± 262

Tabela 1 - Comparação das características demográficas e clínicas entre as etiologias de hipertensão pulmonar

	Idiopática	Esquistossomose	Cardiopatia	TEP	Valor de P
Tamanho amostral	20	12	9	5	
Idade (anos)	48±19	41±9	43±17	54±17	0,52
Sexo feminino	65%	42%	78%	100%	0,12
Tempo de doença (meses)	54±62	54±37	171±139	31±21	0,006
PSAP (mmHg)	79±23	95±20	94±32	83±18	0,18
Realizado cateterismo	10	8	7	1	
PMAP (mmHg)	52±14	53±14	71±12	58	0,08
Realizado teste 6 MC	13	8	5	2	
Teste 6 MC (metros)	291±135	456±58	320±132	241±262	0,06
Classe Funcional III-IV	65%	67%	56%	80%	0,90
Saturação Hb (%)	93±7	95±2	89±8	93±5	0,30
Hb sérica (mg/dl)	15±1,7	14±3,1	16±2,0	14±4,2	0,31
Disfunção sistólica VD	55%	42%	67%	86%	0,86
Diâmetro do VD (mm)	37±12	39±6	35±20	40±9	0,92
Uso de Sildenafil	80%	75%	78%	100%	0,65

PSAP - pressão sistólica de artéria pulmonar; PMAP - pressão média da artéria pulmonar; Teste 6 MC - teste de seis minutos de caminhada; Saturação Hb - saturação de hemoglobina mensurada por oxímetro digital; VD - ventrículo direito. Médias comparadas entre os quatro grupos por ANOVA e proporções por teste do qui-quadrado.

Artigo Original

metros) – $p = 0,06$, (Figura 4, painel A). Em concordância, ao compararmos indivíduos esquistossômicos com os demais, o desempenho no T6MC foi significativamente superior nesse grupo (456 ± 58 metros) em relação aos pacientes não esquistossômicos analisados conjuntamente (299 ± 138 metros; $p = 0,005$) (Figura 4, painel B).

Por outro lado, a classificação da NYHA não refletiu a CF no mesmo sentido, sem predomínio de pacientes menos limitados (classe funcional \leq II) em indivíduos esquistossômicos em relação aos demais pacientes (33% vs 36% ; $p = 0,86$).

Pesquisa de outros preditores clínicos de pressão pulmonar e classe funcional

Para pesquisa de preditores de pressão pulmonar, os pacientes foram dicotomizados de acordo com a PSAP acima ou abaixo da mediana, e suas características foram comparadas. Apenas a variável idade apresentou diferença entre os grupos, sendo menor no grupo de maior pressão pulmonar (42 ± 16 anos vs. 51 ± 14 anos; $p = 0,05$) (Tabela 2). Considerando que cardiopatia congênita se associa com maior nível de pressão pulmonar, após ajuste para essa etiologia por regressão logística, a idade perdeu a associação com PSAP dicotomizada na mediana ($p = 0,97$). Quando os pacientes foram dicotomizados pela mediana dos valores da PMAP, a única diferença foi maior tempo de doença, tal como já descrito anteriormente. Além disso, o uso de Sildenafil foi mais frequente nos pacientes com maiores níveis de PMAP (100% vs. 83%; $p = 0,02$) (Tabela 3). Portanto, além de cardiopatia congênita prever pressão pulmonar pelo maior tempo de doença, nenhum outro preditor de pressão pulmonar foi identificado.

Quanto à CF, não houve diferença de características clínicas quando os pacientes foram divididos de acordo com a classificação da NYHA. Analisando o subgrupo de 29 pacientes submetidos ao T6MC, não houve correlação

linear entre os valores da PSAP e a distância percorrida no teste ($r = 0,12$; $p = 0,56$). De forma similar, indivíduos com distância percorrida acima da mediana (> 369 metros) apresentam níveis de PSAP semelhantes àqueles abaixo da mediana (87 ± 25 mm/Hg vs. 88 ± 30 mm/Hg; $p = 0,91$), sugerindo não ser o nível pressórico determinante da CF. Em relação às demais características clínicas, indivíduos no grupo acima da mediana do T6MC apresentaram menor idade do que os demais (39 ± 13 anos vs. 52 ± 18 anos; $p = 0,02$), enquanto a distribuição do gênero, tempo de sintomas, uso de Sildenafil e saturação de hemoglobina foram semelhantes entre os dois grupos (Tabela 4). Portanto, idade e etiologia esquistossômica foram os preditores significativos da CF. Em análise de regressão logística, a

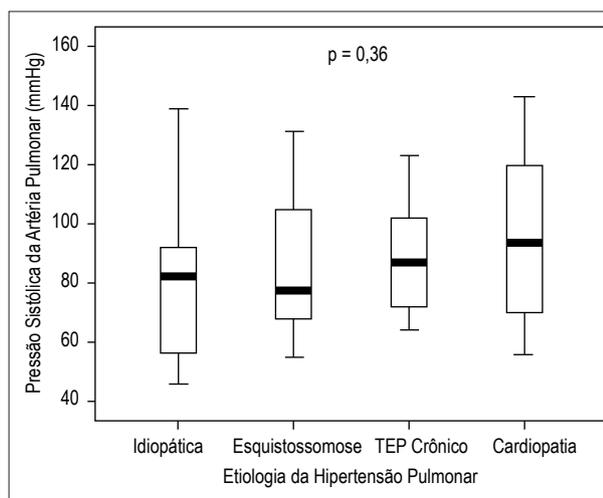


Figura 2 - Box-plots das medidas de PSAP avaliadas pelo ecocardiograma em cada grupo etiológico, demonstrando semelhança de distribuição dos valores entre os grupos. O valor de P é calculado por análise de variância.

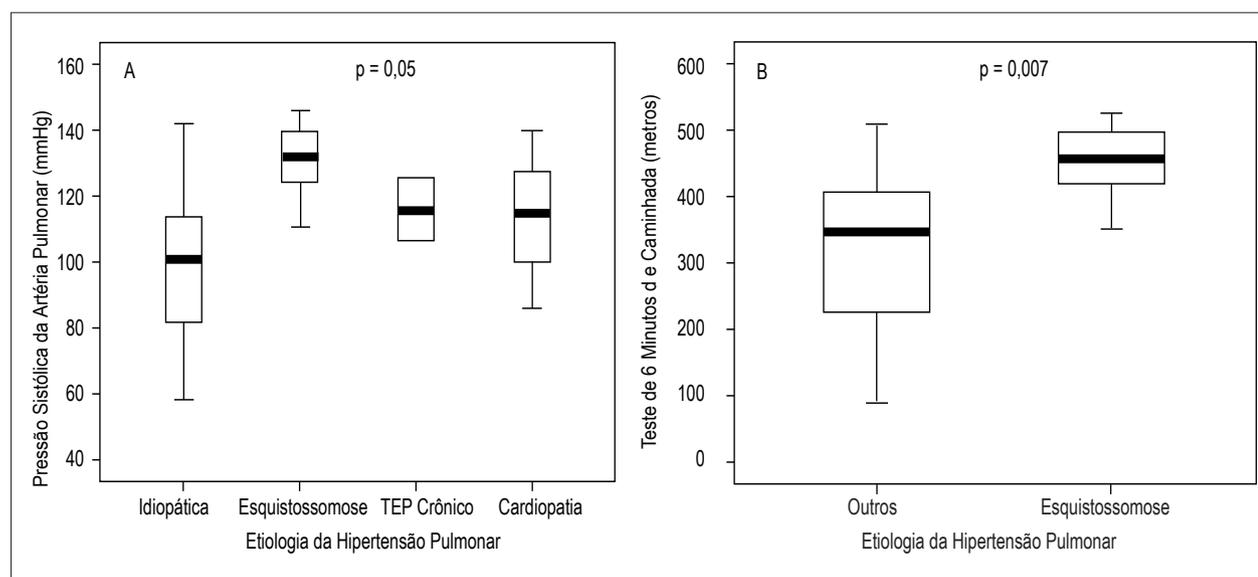


Figura 3 - Painel A - Box-plots das medidas de PMAP avaliadas pelo cateterismo cardíaco direito entre as causas de HP. O valor de P é calculado por análise de variância. Painel B - Box-plots das medidas de PMAP de paciente com cardiopatia congênita comparados com as demais etiologias. O valor de P é calculado por teste t de Student.

etiologia esquistossomótica mostra-se como preditor do T6MC acima da mediana ($p = 0,043$), independentemente da idade. Da mesma forma, a idade mostra tendência à predição independente ($p = 0,056$).

Discussão

Este é o primeiro trabalho brasileiro a avaliar de forma sistematizada, com critérios diagnósticos predeterminados, a prevalência das diferentes etiologias de HP em um centro de referência. São dois os principais achados referentes a essa questão: 1) a classificação etiológica mais frequente é a idiopática, sendo encontrada causa específica em 58% dos pacientes; 2) a causa específica de maior prevalência é a esquistossomose, dado de alta relevância para o sistema de saúde pública. Quando foi avaliada a influência da etiologia

na gravidade da doença, observou-se que níveis mais elevados de pressão pulmonar estão presentes em pacientes com cardiopatia congênita, provavelmente decorrente de um tempo maior de doença. Além disso, pacientes de causa esquistossomótica apresentam melhor CF em relação às demais etiologias.

A prevalência de esquistossomose em 25% dos casos constitui importante informação epidemiológica. Esse achado sugere que, em nosso meio, há necessidade da solicitação de ultrassom de abdômen em todos os pacientes com HP de causa desconhecida. Nossa frequência de esquistossomose é concordante com os 30% encontrados por Lapa e cols.⁵, que

Tabela 2 - Características clínicas e demográficas nos dois grupos dicotomizados pela mediana da pressão sistólica da artéria pulmonar

Características clínicas	Pressão sistólica da artéria pulmonar		
	Valor < mediana	Valor ≥ mediana	Valor de p
Idade (anos)	51±14	42±16	0,05
Sexo feminino	62%	70%	0,54
Tempo de doença (meses)	50±34	84±103	0,17
Uso de Sildenafil	76%	81%	0,65
Saturação Hb (%)	94±6	92±7	0,23
Hemoglobina (mg/dl)	14±3	15±3	0,63

Hb - hemoglobina.

Tabela 3 - Características clínicas comparadas à pressão média da artéria pulmonar de acordo com o valor da mediana.

Características clínicas	Pressão média da artéria pulmonar (n = 27)		
	Valor < mediana	Valor ≥ mediana	Valor de p
Frequência	12	15	
Idade (média)	47±12	42±14	0,32
Tempo de doença (meses)	51±36	131±117	0,03
Sexo feminino	50%	80%	0,26
Saturação Hb (%)	93±7	91±7	0,51
Teste 6MC (metros)	376±138	376±129	1,0
Classe funcional III-IV	58%	60%	0,68
Hb sérica (mg/dl)	15±1,5	16±2,3	0,66
Uso de Sildenafil	83%	100%	0,02

Teste 6MC - teste de seis minutos de caminhada; Hb - hemoglobina.

Tabela 4 - Características clínicas e demográficas de acordo com o teste de caminhada nos dois grupos dicotomizados pela mediana

Características clínicas	Distância no teste de seis minutos (n = 27)		
	Valor < mediana	Valor ≥ mediana	Valor de p
Idade (anos)	52±13	39±13	0,02
Sexo feminino	11 (79%)	10 (67%)	0,47
Tempo de doença (meses)	66±83	84±92	0,59
Uso de Sildenafil	12 (86%)	13 (87%)	0,94
PSAP Eco (mm/Hg)	86±22	85±20	0,88
PMAP invasiva (mm/Hg)	55±11	60±16	0,51
Saturação Hb (%)	93±6	95±2	0,16
Hemoglobina (mg/dl)	15±1	14±2	0,17

PSAP - pressão sistólica da artéria pulmonar, PMAP - pressão média da artéria pulmonar, Hb - hemoglobina.

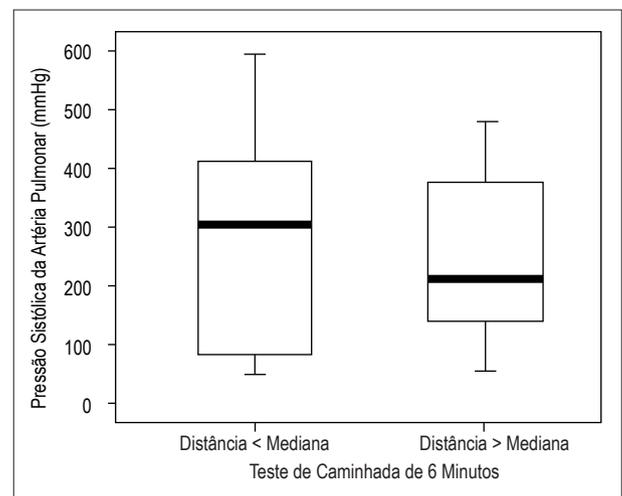


Figura 4 - Painel A - Box-plots dos valores do T6MC comparados entre os grupos etiológicos, demonstrando melhor capacidade funcional no grupo esquistossomótico. O valor de P é calculado por análise de variância. Painel B - Box-plots da comparação da distância caminhada entre o grupo de causa esquistossomótica e as demais etiologias agrupadas. O valor de P é calculado por teste t de Student.

descrevem as características dos pacientes portadores de HAP em dois centros (Universidade de São Paulo e Universidade Federal de São Paulo), utilizando ultrassonografia, biópsia retal e parasitológico de fezes para diagnóstico de *Schistosoma mansoni*. O ultrassom empregado no diagnóstico da forma crônica da esquistossomose hepatoesplênica é amplamente documentado na literatura^{7,8,10,22}, enquanto o parasitológico de fezes é de valor limitado nessa situação^{12,23}. As biópsias retal ou de bexiga são procedimentos diagnósticos invasivos reservados para casos de infecção aguda sem confirmação de ovos nas fezes ou na urina^{12,23}. Esses dados justificam a não-inclusão da biópsia retal e do parasitológico de fezes em nossa avaliação. Vale salientar que 72% dos pacientes com ultrassom negativo apresentavam epidemiologia positiva para esquistossomose, demonstrando a pequena especificidade em nosso meio da informação epidemiológica para o diagnóstico de causa esquistossomótica.

No mundo, são poucos os estudos que descrevem a prevalência das causas de HAP^{3-5,24,25}. Particularmente no Brasil, apenas Lapa e cols.⁵ descreveram as etiologias da HP⁵. Em concordância com os achados de nosso trabalho, a descrição da forma idiopática da doença ocorreu em metade dos casos. Sendo aquele um estudo retrospectivo (revisão de prontuário), a sistematização da investigação etiológica e a definição prévia dos critérios diagnósticos indicam um aspecto original de nosso trabalho. Comparando-se aos dados da literatura internacional, ressalta-se nossa peculiaridade em relação à presença elevada da causa esquistossomótica.

Além da descrição da prevalência etiológica, avaliamos os determinantes de gravidade, demonstrando um nível mais elevado da pressão pulmonar entre os pacientes com cardiopatia submetidos à medida invasiva da pressão pulmonar. Esses pacientes também apresentaram um tempo maior de doença, provavelmente por ser um grupo de patologias de complicações progressivas em portadores de alterações cardíacas graves desde o nascimento. Ao ajustarmos para essa variável, não mais notamos associação entre os níveis elevados da pressão pulmonar nos pacientes portadores de cardiopatia congênita, indicando que é primariamente o tempo de doença o fator que influencia na magnitude da hipertensão. A despeito de maior pressão pulmonar, os pacientes cardiopatas não apresentam pior CF, sugerindo que a cronicidade dessa condição permite mecanismos adaptativos. Quanto aos determinantes da intensidade da manifestação clínica, além de uma relação inversa com a idade, indivíduos com HP de causa esquistossomótica tiveram associação com melhor desempenho no T6MC. Podemos considerar que isso não se deve ao fato de os pacientes esquistossomóticos serem mais jovens, pois a análise multivariada atestou a associação dessa etiologia com o T6MC, independentemente da idade. É possível que pacientes mais jovens apresentem mecanismos fisiológicos de adaptação às alterações da circulação pulmonar, permitindo um melhor desempenho funcional em fases precoces da doença. A razão para um melhor desempenho dos indivíduos com HP de causa esquistossomótica é, para nós, ainda desconhecida, o que precisa ser pesquisado em futuros estudos. Nenhum outro preditor de CF foi identificado nessa amostra, nem mesmo o valor da pressão pulmonar influenciou o nível de limitação dos pacientes. Vale salientar

que essa observação pode ser aplicada apenas a indivíduos com HP severa, população de nosso trabalho. Não podemos afastar a possível associação da pressão e da CF, caso fossem avaliados indivíduos com um espectro mais amplo de valores da pressão pulmonar.

Algumas limitações do presente estudo devem ser reconhecidas: 1) o pequeno tamanho amostral leva a amplos intervalos de confiança na estimativa das prevalências etiológicas, ou seja, precisão moderada. Tal limitação reflete a pequena prevalência da HAP na população geral, fazendo com que mesmo os centros de referência não apresentem casuística de grande porte. Além disso, o fato de termos identificado apenas dois únicos preditores de gravidade pode guardar relação com o tamanho reduzido da amostra; 2) a prevalência encontrada em um ambulatório específico não reflete, necessariamente, a prevalência na população geral, devido a potenciais vieses de referência dos pacientes. Entretanto, tais vieses podem ter sido amenizados pelo fato de a Secretaria de Saúde do Estado da Bahia exigir que o indivíduo com HAP esteja matriculado em nosso ambulatório, para que o tratamento farmacológico (Sildenafil) seja oferecido pelo serviço público. Por outro lado, em doenças raras como essa, não é factível descrever a prevalência etiológica com base em amostras representativas da população geral, ficando essa limitação com uma condição intrínseca de qualquer estudo em HP; 3) Do total de 20 pacientes classificados como idiopáticos, seis não realizaram todos os exames utilizados na definição etiológica da doença. Isso pode ter superestimado o número de idiopáticos, porém mesmo que esses seis pacientes tivessem etiologias específicas para a HP, a etiologia idiopática continuaria como a causa mais frequente. Além disso, o percentual classificado como idiopático (42%) está muito próximo ao de Humbert e cols.³, que, em uma população de 674 pacientes com HAP, não encontrou uma etiologia definida em 264 dos pacientes (39%); 4) ao contrário do caráter transversal do presente estudo, o melhor modelo investigativo para avaliar determinantes de gravidade seria uma coorte prospectiva, visando a identificar preditores de eventos clínicos, tal como óbito; 5) o diagnóstico de HP foi definido pelo ecocardiograma, a despeito de o padrão-ouro ser a medida invasiva pelo cateterismo cardíaco. No entanto, o ecocardiograma apresenta acurácia satisfatória quando comparado aos dados do cateterismo cardíaco direito^{16,26,27}, tornando pouco provável um erro de confirmação diagnóstica no presente estudo.

Nossa amostra é formada por casos de hipertensão severa e limitação funcional significativa, predominância de adultos jovens e sexo feminino. Tais características são condizentes com estudos prévios^{3-5,24,25}. Assim, acreditamos ter contribuído no sentido de estabelecer a associação entre a HP e as diversas comorbidades presentes em nosso meio. Estudos futuros com essa população são mandatórios, no sentido de definir questões importantes como sobrevida, impacto de terapias específicas para a HP associada a essas etiologias, além de um melhor entendimento quanto aos mecanismos fisiopatológicos em formas prevalentes em nosso meio, tal como a esquistossomose.

Conclusão

Quanto à prevalência etiológica de HP em nosso meio, a classificação idiopática é a predominante. Entre as causas identificáveis, a esquistossomose é mais prevalente. Pacientes cuja etiologia é a cardiopatia congênita apresentam maior nível de pressão na artéria pulmonar comparados aos demais pacientes,

provavelmente devido ao maior tempo de doença. Não foram identificados outros preditores dos níveis de pressão pulmonar.

Quanto à CF, a etiologia esquistossomótica apresenta melhor desempenho em relação às demais. Além disso, quanto menor a idade, melhor é a CF. O nível de pressão pulmonar não influencia a CF.

Referências

1. Simonneau G, Galie N, Rubin L, Langlenbe D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: S5-S12.
2. Farber H, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension: mechanisms of disease. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1655-65.
3. Humbert M, Sitibon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V. Pulmonary arterial hypertension in France. *Am J Respir Crit Care Int Med*. 2006; 173: 1023-30.
4. Rich S, Dantzker D, Ayres S, Bergofsky E, Brundage BH, Detre K, et al. Primary pulmonary hypertension: a National Prospective Study. *Ann Intern Med*. 1987; 107: 216-23.
5. 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.
6. McQuillan BM, Picard M, Leavitt M, Weyman A. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*. 2001; 104: 2797-802.
7. Richter J. Evolution of Schistosomiasis-induced pathology after therapy and interruption of exposure to Schistosomes: a review of ultrasonographic studies. *Acta Trop*. 2000; 77: 111-31.
8. Jenkins JM, Hatz C. The use of diagnostic ultrasound in Schistosomiasis: attempts at standardization of methodology. *Acta Trop*. 1992; 51: 45-63.
9. Doehring-Schwerdtfeger E, Abdel-Rahim I, Mohamed-Ali Q, Elsheikh M, Schlake J, Kardorff R, et al. Ultrasonographical investigation of periportal fibrosis in children with *Schistosoma mansoni* infection: evaluation of morbidity. *Am J Trop Med Hyg*. 1990; 42 (6): 581-6.
10. Abdel-Wahab F, Esmat G, El-Boraey Y, Ramzy I, Medhat E, Strickland T. The epidemiology of Schistosomiasis in Egypt: training and quality control of clinical and ultrasound examinations. *Am J Trop Med Hyg*. 2000; 62 (2 Suppl.): 17-20.
11. Abdel-Wahab F, Esmat G, Milad M, Abdel-Razek S, Strickland GT. Characteristic sonographic pattern of Schistosomal hepatic fibrosis. *Am J Trop Med Hyg*. 1989; 40 (1): 72-6.
12. Lambertucci J, Gerspacher-Lara R, Pinto-Silva R, Barbosa M, Teixeira R, Barbosa H, et al. O Projeto Queixadinha: a morbidade e o controle da esquistossomose em área endêmica no Nordeste de Minas Gerais, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1996; 29 (2): 127-35.
13. Golbi J, Krowka M. Portopulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2007; 28: 203-18.
14. Value of the ventilation-perfusion scan in the acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA*. 1990; 263: 2753-9.
15. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of the clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 864-71.
16. Palombini D, Rohde L, Crestana L, Goldreich L, Lima M, Campo C, et al. Determinação de parâmetros hemodinâmicos através do ecocardiograma bidimensional com Doppler: ferramenta para busca de otimização terapêutica em pacientes com insuficiência cardíaca direita. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84 (4): 345-56.
17. McArdle J, Trow T, Lerz K. Pulmonary hypertension in older adults. *Clin Chest Med*. 2007; 28: 717-33.
18. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kiotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the Six-minutes walk test in patients with primary pulmonary hypertension: comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 487-92.
19. McGonon M, Gutterman D, Steen V. Screening, early detection and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2004; 126: 145-345.
20. Rich S. Primary pulmonary hypertension: news perspectives. Executive Summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension. 1998. September 6-10. 1998. Evian (France).
21. ATS Statement: Guidelines for the Six Minutes Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 111-7.
22. Cerri G, Alves V, Magalhães A. Hepatosplenic Schistosomiasis mansoni: ultrasound manifestation. *Radiology*. 1984; 153: 777-80.
23. Morris W, Knauer M. Cardiopulmonary manifestations of Schistosomiasis. *Semin Respir Infect*. 1997; 12 (2): 159-70.
24. Kavut S, Horn E, Berekashvili K, Garafano R, Goldsmith R, Widlitz A, et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2005; 95: 199-203.
25. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007; 30 (1): 104-9.
26. Chan K, Currie P, Seward J, Hagler D, Mair D, Tajik A. Comparison of three Doppler ultrasound methods in the prediction of pulmonary artery pressure. *J Am Coll Cardiol*. 1987; 9 (3): 549-54.
27. Currie P, Seward J, Chan K, Fyfe D, Hagler D, Mair D. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1985; 6 (4): 750-6.