



**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA – UNIVERSIDADE DE LISBOA  
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA  
FACULDADE DE MEDICINA DE LISBOA**

**MESTRADO EM TECNOLOGIA DE DIAGNÓSTICO E INTERVENÇÃO  
CARDIOVASCULAR: ESPECIALIZAÇÃO - INTERVENÇÃO  
CARDIOVASCULAR**

# **INDICADORES PROGNÓSTICOS NA HIPERTENSÃO PULMONAR**

**JOÃO TIAGO ISIDRO TEIXEIRA COELHO**

**LISBOA - 2013**



**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA – UNIVERSIDADE DE LISBOA  
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA  
FACULDADE DE MEDICINA DE LISBOA**

**MESTRADO EM TECNOLOGIA DE DIAGNÓSTICO E INTERVENÇÃO  
CARDIOVASCULAR: ESPECIALIZAÇÃO - INTERVENÇÃO  
CARDIOVASCULAR**

# **INDICADORES PROGNÓSTICOS NA HIPERTENSÃO PULMONAR**

**JOÃO TIAGO COELHO**

**ORIENTADORES:**

Dr. António Nunes Diogo

Dr. Eduardo Infante de Oliveira

*Este documento não foi redigido segundo o novo acordo ortográfico*

## **AGRADECIMENTOS**

O produto final patente no presente trabalho de investigação foi resultado de um grandioso empenho, sacrifício, vontade de crescer academicamente e motivação pessoal. Contudo, este capítulo da minha vida não poderia ter acontecido sem a presença de pessoas que directa ou indirectamente contribuíram para o presente projecto, que a enumerar e a prestar o meu agradecimento.

Ao Professor Doutor Fausto Pinto, Professor Doutor Fernandes e Fernandes, Mestre Fernando Ribeiro e Mestre Virgínia Fonseca por serem responsáveis pelo Mestrado.

Ao Dr. António Nunes Diogo e Dr. Eduardo Infante de Oliveira por terem aceite o convite para meus orientadores, demonstrando confiança na minha capacidade de trabalho e na minha pessoa.

Ao Dr. João Silva Marques, Dra. Susana Martins e Dra. Maria José Loureiro pela constante motivação e disponibilidade para a presente investigação.

A todos os colegas do Mestrado de TDIC que com a sua humildade, sinceridade e limitações assumidas me fizeram acreditar novamente nos colegas e que em conjunto se pode desenvolver estratégias e modelos de trabalho de sucesso.

À GRANDE AMIGA Sara Neto, que para além das suas inúmeras provas de amizade, partilhou, a motivação, sacrifício, desespero e satisfação deste projecto académico nos últimos 2 anos. Sem esquecer a minha amiga Rosa, que nos aturou longos dias de estudo.

Aos meus colegas Pedro Almeida, Alexandra Lopes, Marta Valente, Adelaide Sousa e Ana Patrícia, mestrados da I Edição do MTDIC que sempre se encontraram disponíveis para o esclarecimento de qualquer dúvida e cedência sem reservas do seu material científico e de estudo com o objectivo de também eu como eles, alcançar o sucesso neste projecto académico.

Agradeço igualmente a todos os meus colegas do CHLN-HSM pela consideração e respeito pela minha identidade pessoal e profissional.

Um MUITO OBRIGADO aos AMIGOS, Elsa Magro, Sara Gonçalves, Filipa Duarte Baptista, Filipe Veloso Gomes e Isa Gouveia, por terem sempre acreditado em mim, valorizado e respeitado desde do primeiro dia que nos conhecemos.

Aos AMIGOS Ana Bernardes e José Cruz, pelo apoio incondicional e preocupação em todos os momentos da minha vida desde 1998.

Sem esquecer AMIGOS de longo data como, a Irina Sousa, Tânia Tavares, Mónica Michelle e Andreia Geraldo que compreenderam todo este percurso e todos os momentos de indisponibilidade da minha parte nos últimos 24 meses. Apesar de mais recentes mas não menos importantes agradeço da mesma forma à Alda e Filipe Neves, António Lopes e Sílvia Lopes, Ana Brandão e Jorge, Ana Margarida e Leontino Pereira, assim como ao Sr. Júlio e D. Laura.

Aos meus pais Maria Domitília e João António Coelho, por nunca terem desistido de mim... Ao meu irmão André Coelho, pela sua maturidade, compreensão e por todos os momentos familiares que a vida nos proporcionou!

Ao Manuel Santiago, que sempre me apoiou e motivou neste novo percurso académico bem como em tudo na vida. O meu OBRIGADO por tudo! Aos amigos Zeca Figueiredo, Edna Mesquita, Lili, Milena, Zi, Nuno Prates, Aldinha, Tala e Oscar por todos os momentos divertidos e menos divertidos que passamos juntos estes dois últimos anos.

Ao Professor e AMIGO Paulo Batista pela partilha, amizade e referência académica, pessoal e grande amigo. O Professor David Tavares, que cruza a minha vida desde de 1998, que após tantos anos continua sempre e continuamente disponível academicamente para os seus “antigos” alunos.

E por falar em anos passados, um enorme MUITO OBRIGADO, à minha Professora Paula Costa e colega Heleninha Val, que reencontrei após um interregno de 17 anos.

Não posso deixar de agradecer, ao Dr. Augusto Almeida e à Dra. Inês Cabrita, pela constante disponibilidade, através do GAIC.

Um agradecimento especial aos assistentes administrativos, Paula Canhão e João Alves, pela sua disponibilidade sempre demonstrada quando por mim solicitada, apesar das suas tarefas profissionais diárias. Um muito OBRIGADO, sem a vossa ajuda tudo teria sido muito mais difícil.

**MUITO OBRIGADO!**

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A Hipertensão Pulmonar (HP) é uma patologia associada a um prognóstico desfavorável com elevada taxa de morbi e mortalidade. Na literatura descrevem-se indicadores prognósticos, e sabe-se que é igualmente influenciada pela etiologia de base. Com base na avaliação prognóstica, é possível efectuar uma adequada estratificação de risco e conseqüente orientação terapêutica.

**OBJECTIVOS:** Correlacionar os diferentes indicadores prognósticos com a evolução clínica dos doentes até à ocorrência do evento adverso simples – **MORTE**.

**METODOLOGIA:** Estudo retrospectivo, tipo descritivo-correlacional com método de abordagem quantitativo. Foi constituída uma população-alvo de 64 indivíduos. Com base em variáveis demográficas, biométricas, perfil de risco vascular pulmonar, avaliação clínica, analítica e parâmetros hemodinâmicos estudou-se estatisticamente a sua relação com o evento adverso simples - **MORTE** – até ao máximo de **24** meses. O intervalo de confiança considerado foi de 95% ( $p < 0,05$ ) e utilizaram-se os testes de *Mann-Whitney Qui-Quadrado*, *Regressão de Cox*, *Coefficiente de Spearman* e análise de sobrevivência *Kaplan-Meier*.

**RESULTADOS:** Dos 64 indivíduos em estudo, 45 (70,3%) pertencem ao sexo feminino, com uma idade média de  $56,25 \pm 15,58$  anos. De acordo com a classificação clínica distribuem-se da seguinte forma: Grupo 1 com 26 indivíduos (40,6%), grupo 3 com 14 indivíduos (21,8%) e o grupo 4 com 8 indivíduos (12,5%), existindo 16 indivíduos (25%) sem classificação. Faleceram 14 doentes (21,9%), durante um período de seguimento clínico de 24 meses. Variáveis com significado estatístico entre o grupo de mortos e vivos na análise bivariada; o género ( $p=0,011$ ) e o biomarcador NT-proBNP ( $p=0,023$ ). Foram identificados com base em modelos de regressão logística, predictores de mortalidade como a saturação de  $O_2$  na aurícula direita (AD) (OR: 0,912 IC 95% 0,048-0,99  $p=0,028$ ), o género (OR: 0,095; IC 95% 0,012-0,753;  $p=0,026$ ), e o NT-proBNP (OR: 5,466; IC 95% 1,163-25,689;  $p=0,031$ ). A análise de sobrevivência documenta, como indicadores de prognóstico a classe funcional ( $p=0,010$ ), o género (HR: 0,135; IC 95% 0,026-0,713;  $p=0,029$ ) e o biomarcador NT-proBNP (HR: 3,072; IC 95% 1,043-9,048;  $p=0,042$ ).

**CONSIDERAÇÕES FINAIS:** No presente estudo foi possível identificar parâmetros com significado estatístico, preditores de mortalidade e indicadores prognósticos como o gênero, a saturação de O<sub>2</sub> na AD e o NT-proBNP, nos diferentes intervalos cronológicos estudados, sendo estes mais robustos e orientadores que outros parâmetros hemodinâmicos e bioquímicos. A importância dos resultados obtidos contribui para uma estratificação de risco mais adequada da população com Hipertensão Pulmonar (HP), com o intuito de diminuir o risco de mortalidade e aumentando o respectivo tempo de sobrevivência.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hipertensão Pulmonar; Avaliação Prognóstica; Morte; Gênero, Saturação de Oxigênio da Aurícula Direita; NT-proBNP;

## **ABSTRACT**

**BACKGROUND:** Pulmonary arterial hypertension is a disease with a poor prognosis and a high rate of morbidity and mortality. Various prognostic variables are described in the literature, although they are in close relationship with the etiology of Pulmonary Hypertension. Based on the assessment of prognosis it is nowadays possible to make well orientated risk stratification and consequently an appropriate therapeutic orientation.

**AIM:** The aim of this study was to identify prognostic factors influencing clinical outcome. The primary endpoint used in the study was **DEATH**.

**METHODS:** A retrospective, descriptive-correlation method with a quantitative analysis was used. A total of 64 patients with Pulmonary Arterial Hypertension were included in the study, age:  $56,25 \pm 15,58$  years; 45 (70,3%) females. Demographic and biometric parameters, pulmonary vascular risk profile, clinical status, laboratory and hemodynamic parameters, were used for the analysis of the relationship between the variables and the primary endpoint (**death**) at **24** months. A 95% confidence interval was used ( $p < 0.05$ ). Mann-Whitney, Chi-Square, Cox Regression, Coefficient Spearman, and Kaplan-Meier survival curves were the statistical tests used in the study.

**RESULTS:** Of the total population studied ( $n=64$ ), there were 14 deaths (21.9%) over a follow-up period of 24 months ( $14 \pm 7,76$  months). According to clinical classification, are distributed as follows: Group 1, 26 patients (40,6%), group 3, 14 patients (21,8%) and group 4 with 8 patients (12,5%), there are 16 patients (25%), unranked. Variables with statistical significance between the group dead and alive in the bivariate analysis; gender ( $p=0,011$ ) and NT-proBNP ( $p=0,023$ ). Were identified based on logistic regression models, O<sub>2</sub> saturation of RA (OR: 0,912; 95% CI 0,041 to 0,99;  $p=0,028$ ), gender (OR: 0,095; 95% CI 0,012 to 0,757;  $p=0,026$ ) and NT-proBNP (OR: 7,89; 95% CI 1,235 to 50,389;  $p=0,029$ ) as predictors of mortality. Survival analysis documented the functional class ( $p=0,010$ ), gender (HR: 0,135; IC 95% 0,026-0,713;  $p=0,029$ ) and NT-proBNP (HR: 3,072; IC 95% 1,043-9,048;  $p=0,042$ ) as prognostic indicators.

**CONCLUSION:** In this study, gender, O<sub>2</sub> saturation of RA and NT-proBNP were found to be statistically significant, predictors of mortality and prognostic indicators at different follow-up periods. They are more powerful than others hemodynamic and

biochemical parameters. The impact of the results may contribute for a greater understanding of the risk stratification in the Pulmonary Arterial Hypertension population, providing a depth insight into reducing the risk of mortality and increasing survival in these patients.

**KEYWORDS:** Pulmonary Hypertension; Prognostic Assessment; Death, Gender, O<sub>2</sub> Saturation Right Atrium; NT-proBNP;

# ÍNDICE GERAL

	Pág.
<b>AGRADECIMENTOS.....</b>	<b>IV</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>VI</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>VIII</b>
<b>ÍNDICE GERAL.....</b>	<b>X</b>
<b>ÍNDICE FIGURAS.....</b>	<b>XIV</b>
<b>ÍNDICE TABELAS.....</b>	<b>XV</b>
<b>ÍNDICE GRÁFICOS.....</b>	<b>XVI</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>XVIII</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2. ENQUADRAMENTO TEÓRICO.....</b>	<b>2</b>
2.1 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA.....	2
2.2 FISIOPATOLOGIA.....	7
2.3 SUBTRACTOS FISIOPATOLÓGICOS E BIOPATOLÓGICOS .....	7
2.4 EPIDEMIOLOGIA.....	11
2.5 DEFINIÇÃO HEMODINÂMICA.....	12
<b>2.6 DIAGNÓSTICO-PROGNÓSTICO E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO...</b>	<b>12</b>
2.6.1 HISTÓRIA CLÍNICA.....	16
2.6.1.1 SINTOMATOLOGIA.....	16
2.6.1.2 EXAME FÍSICO.....	17
2.6.1.3 SINAIS FÍSICOS ASSOCIADOS A CONDIÇÕES CLÍNICAS ESPECÍFICAS.....	17
2.6.1.4 SINTOMAS ASSOCIADOS A CONDIÇÕES CLÍNICAS ESPECÍFICAS.....	18
2.6.1.5 SINTOMAS DE PROGRESSÃO DA DOENÇA.....	18
2.6.1.6 HISTÓRIA CLÍNICA PESSOAL E FAMILIAR.....	18
<b>2.6.2 AVALIAÇÃO NÃO INVASIVA.....</b>	<b>19</b>
2.6.2.1 MONITORIZAÇÃO GENÉTICA.....	19
2.6.2.2 ELECTROCARDIOGRAMA.....	19

2.6.2.3 RADIOGRAFIA DE TORÁX.....	20
2.6.2.4 PROVAS DE FUNÇÃO RESPIRATÓRIA E GASIMÉTRICAS.....	21
2.6.2.5 EXAMES LABORATORIAIS BIOQUÍMICOS.....	22
2.6.2.6 CINTIGRAFIA VENTILAÇÃO – PERFUSÃO.....	23
2.6.2.7 TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTURIZADA – ALTA RESOLUÇÃO E ANGIOGRAFIA PULMONAR.....	24
2.6.2.8 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR CARDIACA.....	25
2.6.2.9 ECOGRAFIA ABDOMINAL.....	26
2.6.2.10 ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO.....	26
2.6.2.11 TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO.....	27
<b>2.6.3 AVALIAÇÃO INVASIVA.....</b>	<b>28</b>
2.6.3.1 AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA.....	28
2.7 OUTROS INDICADORES PROGNÓSTICOS.....	32
2.7.1 SOBREVIVÊNCIA COM BASE NA ETIOLOGIA.....	32
2.7.2 FACTORES DEMOGRÁFICOS.....	32
2.7.3 CLASSE FUNCIONAL (NYHA).....	33
2.8 EQUAÇÃO PROGNÓSTICA.....	34
2.9 TRATAMENTO.....	36
<b>3. METODOLOGIA.....</b>	<b>37</b>
3.1 OBJECTIVOS.....	37
3.1.1 OBJECTIVO PRINCIPAL.....	37
3.1.2 OBJECTIVOS ESPECÍFICOS.....	37
3.2 MÉTODO DE ABORDAGEM.....	37
3.3 TIPOLOGIA DO ESTUDO.....	38
3.4 POPULAÇÃO.....	38
3.4.1 POPULAÇÃO ALVO.....	38
3.4.1.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	38
3.4.1.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	38
3.5 DIMENSÕES, CATEGORIAS E VARIÁVEIS.....	39
3.6 INSTRUMENTO DE RECOLHA DE DADOS.....	39
3.7 TRATAMENTO DE DADOS.....	40
3.8 DESENHO DO ESTUDO.....	42

3.9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E LEGAIS.....	43
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>44</b>
4.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ALVO.....	44
4.2 PERFIL DE RISCO VASCULAR PULMONAR.....	44
4.3 DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO ALVO POR GRUPOS.....	45
4.4 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DA POPULAÇÃO ALVO.....	46
4.4.1 AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA .....	46
4.4.2 AVALIAÇÃO FUNCIONAL .....	47
4.4.3 AVALIAÇÃO ANALÍTICA.....	47
4.5 EVOLUÇÃO CLÍNICA DA POPULAÇÃO ALVO.....	48
4.6 ANÁLISE BIVARIADA.....	50
4.6.1 ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO AO EVENTO ADVERSO SIMPLES – MORTE.....	50
4.6.1.1 EVENTO ADVERSO SIMPLES (MORTE 3 MESES) .....	50
4.6.1.2 EVENTO ADVERSO SIMPLES (MORTE 6 MESES) .....	50
4.6.1.3 EVENTO ADVERSO SIMPLES (MORTE 12 MESES) .....	51
4.6.1.4 EVENTO ADVERSO SIMPLES (MORTE 24 MESES) .....	51
4.7 ANÁLISE CORRELACIONAL.....	52
4.8 MODELOS DE REGRESSÃO LOGÍSTICA.....	53
4.8.1 EVENTO ADVERSO SIMPLES (MORTE 3 MESES) .....	53
4.8.2 EVENTO ADVERSO SIMPLES (MORTE 6 MESES) .....	54
4.8.3 EVENTO ADVERSO SIMPLES (MORTE 12 MESES) .....	54
4.8.4 EVENTO ADVERSO SIMPLES (MORTE 24 MESES) .....	55
4.9 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA.....	56
4.9.1 EVENTO ADVERSO SIMPLES (MORTE 3 MESES) .....	56
4.9.2 EVENTO ADVERSO SIMPLES (MORTE 6 MESES) .....	56
4.9.3 EVENTO ADVERSO SIMPLES (MORTE 12 MESES) .....	57
4.9.4 EVENTO ADVERSO SIMPLES (MORTE 24 MESES) .....	58
<b>5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....</b>	<b>59</b>
5.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	62
5.2 ESTUDOS FUTUROS.....	62
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>63</b>

<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>64</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>70</b>
8.1 ANEXO I.....	71
8.2 ANEXO II.....	77
8.3 ANEXO III.....	93
8.4 ANEXO IV.....	94
8.5 ANEXO V.....	95
8.6 ANEXO VI.....	96

# ÍNDICE DE FIGURAS-TABELAS E GRÁFICOS

## ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
<b>FIGURA 1 -</b> Esquema Representativo da Circulação Pulmonar.....	2
<b>FIGURA 2 -</b> Classificação da HP, <i>Dana Point</i> (2008) .....	6
<b>FIGURA 3 -</b> Imagens Histológicas na HP I.....	10
<b>FIGURA 4 -</b> Imagens Histológicas na HP II.....	11
<b>FIGURA 5 -</b> Algoritmo de Diagnóstico na HP.....	14
<b>FIGURA 6 -</b> ECG na HP.....	20
<b>FIGURA 7 -</b> Imagens Radiológicas na HP.....	21
<b>FIGURA 8 -</b> Cintigrafia Ventilação Perfusão (TEP) .....	24
<b>FIGURA 9 -</b> TAC com Contraste (HP severa) .....	25
<b>FIGURA 10 -</b> Imagem de RMNC na HP.....	25
<b>FIGURA 11 -</b> Ecocardiograma 2D (apical 4C) na HP; PSAP por <i>Doppler</i> .....	27
<b>FIGURA 12 -</b> Esquema Representativo do CCD.....	31
<b>FIGURA 13 -</b> Gráfico Taxa de Sobrevivência vs Etiologia.....	32
<b>FIGURA 14 -</b> Classificação Funcional da HP (NYHA-OMS 1998) .....	33
<b>FIGURA 15 -</b> Gráfico Taxa de Sobrevivência vs Classe Funcional.....	34
<b>FIGURA 16 -</b> Formulário de Calculo de Risco na HP ( <i>Score REVEAL</i> ) .....	35
<b>FIGURA 17 -</b> Desenho do Estudo.....	42

## ÍNDICE DE TABELAS

	Pág.
<b>TABELA 1 -</b> Perfil de risco vascular pulmonar na população - alvo.....	45
<b>TABELA 2 -</b> Medidas de tendência central e dispersão dos parâmetros avaliados por CCD da população - alvo.....	46
<b>TABELA 3 -</b> Caracterização da população - alvo (Mortalidade 24 meses) ....	49
<b>TABELA 4 -</b> Distribuição do gênero e significado estatístico (Mortos vs Vivos) da população - alvo aos 3 meses de seguimento clínico...	50
<b>TABELA 5 -</b> Medidas de tendência central, dispersão e significado estatístico do NT-proBNP aos 12 meses de seguimento clínico.....	51
<b>TABELA 6 -</b> Medidas de tendência central, dispersão e significado estatístico do NT-proBNP aos 24 meses de seguimento clínico.....	51
<b>TABELA 7 -</b> Correlação Estatística da variável NT-proBNP.....	52
<b>TABELA 8 -</b> Correlação Estatística da variável saturação de O <sub>2</sub> AD.....	52
<b>TABELA 9 -</b> Regressão Logística aos 3 meses de seguimento clínico.....	53
<b>TABELA 10 -</b> Regressão Logística aos 6 meses de seguimento clínico.....	54
<b>TABELA 11 -</b> Regressão Logística aos 12 meses de seguimento clínico.....	54
<b>TABELA 12 -</b> Regressão Logística aos 24 meses de seguimento clínico.....	55
<b>TABELA 13 -</b> Análise de Sobrevivência aos 12 meses de seguimento clínico...	57
<b>TABELA 14 -</b> Análise de Sobrevivência aos 24 meses de seguimento clínico...	58

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

	Pág.
<b>GRÁFICO 1</b> - Distribuição da população – alvo por classe etária.....	44
<b>GRÁFICO 2</b> - Distribuição da população - alvo de acordo com a classificação clínica da HP.....	45
<b>GRÁFICO 3</b> - Distribuição da Classe Funcional (Mortos vs Vivos) da população – alvo aos 6 meses de seguimento clínico.....	50
<b>GRÁFICO 4</b> - Distribuição da Classe Funcional (Mortos vs Vivos) da população – alvo aos 24 meses de seguimento clínico.....	51
<b>GRÁFICO 5</b> - Curva ROC do modelo predictivo de Morte aos 3 meses de seguimento clínico.....	53
<b>GRÁFICO 6</b> - Curva ROC do modelo predictivo de Morte aos 6 meses de seguimento clínico.....	54
<b>GRÁFICO 7</b> - Curva ROC do modelo predictivo de Morte aos 12 meses de seguimento clínico.....	55
<b>GRÁFICO 8</b> - Curva ROC do modelo predictivo de Morte aos 24 meses de seguimento clínico.....	55
<b>GRÁFICO 9</b> - Curva de Sobrevivência <i>Kaplan-Meier</i> aos 3 meses de seguimento clínico (género) .....	56
<b>GRÁFICO 10</b> - Curva de Sobrevivência <i>Kaplan-Meier</i> aos 3 meses de seguimento clínico (classe funcional) .....	56
<b>GRÁFICO 11</b> - Curva de Sobrevivência <i>Kaplan-Meier</i> aos 6 meses de seguimento clínico (género) .....	57
<b>GRÁFICO 12</b> - Curva de Sobrevivência <i>Kaplan-Meier</i> aos 12 meses de seguimento clínico (NT-proBNP) .....	57
<b>GRÁFICO 13</b> - Curva de Sobrevivência <i>Kaplan-Meier</i> aos 12 meses de seguimento clínico (género) .....	57

<b>GRÁFICO 14 -</b> Curva de Sobrevivência <i>Kaplan-Meier</i> aos 24 meses de seguimento clínico (NT-proBNP) .....	58
---	----

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**AD** - Aurícula Direita

**AE** - Aurícula Esquerda

**AO** – Aorta

**AP** – Artéria Pulmonar

**AU** – Ácido Úrico

**AUC** - *Area Under the Curve*

**BMRII** - Receptor Proteico Morfogenético Tipo II

**BNP** - Péptido Natriurético Cerebral

**CCD** – Cateterismo Cardíaco Direito

**CF** – Classe Funcional

**CHLN – HSM** – Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital Santa Maria

**CP** - Capilar Pulmonar

**CVF** - Capacidade Vital Forçada

**DC** – Débito Cardíaco

**DCC** – Doença Cardíaca Congénita

**DLco** – Difusão Pulmonar do Monóxido de Carbono

**DPOC** - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

**DTC** - Doença do Tecido Conjuntivo

**DOVP** - Doença Oclusiva Venosa Pulmonar

**EAP** - Edema Agudo do Pulmão

**ECG** – Electrocardiograma

**ESAT** - Excursão Sistólica do Anel Tricúspide

**ETT** - Ecocardiograma Transtorácico

**EUA** - Estados Unidos da América

**FA** - Fibrilhação Auricular

**FC** - Frequência Cardíaca

**FLA** - Flutter Auricular

**GTP** - Gradiente Transpulmonar

**HAP** - Hipertensão Arterial Pulmonar

**HAPI** - Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática

**HAPH** – Hipertensão Arterial Pulmonar Hereditária

**HAPTEC** - Hipertensão Arterial Pulmonar Tromboembólica Crónica

**HP** - Hipertensão Pulmonar

**HPF** - Hipertensão Pulmonar Familiar

**HPP** - Hipertensão Pulmonar Primária

**HPS** - Hipertensão Pulmonar Secundária

**HR** - *Hazard Ratio*

**IC** – Índice Cardíaco

**IC 95%** - Intervalo de Confiança de 95%

**ICC** - Insuficiência Cardíaca Congestiva

**ICD** - Insuficiência Cardíaca Direita

**Log** – Logaritmo

**LV** – *Left Ventricle*

**MESA** – *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*

**NIH** – *National Institutes of Health*

**NT-proBNP** - Porção N-Terminal do Péptido Natriurético Cerebral

**NYHA** - *New York Heart Association*

**O<sub>2</sub>** – Oxigénio

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**OR** - *Odds Ratio*

**PADm** - Pressão Aurícula Direita Média

**PAEm** - Pressão Aurícula Esquerda Média

**PAPm** - Pressão Artéria Pulmonar Média

**PCP** - Pressão Capilar Pulmonar

**PCPE** - Pressão Capilar Pulmonar Encravado

**PDAP** - Pressão Diastólica da Artéria Pulmonar

**PSAP** - Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar

**RA** – *Right Atrium*

**RMNC** - Ressonância Magnética Nuclear Cardíaca

**ROC** - *Receiver Operating Curve*

**RP** - Regurgitação Pulmonar

**RT** - Regurgitação Tricúspide

**RV** – *Right Ventricle*

**RVP** - Resistências Vasculares Pulmonares

**SAOS** - Síndrome Apneia Obstrutiva do Sono

**SIDA** – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

**SIV** – Septo Interventricular

**SPSS** - *Statistical Package for the Social Sciences*

**TACAR** - Tomografia Axial Computorizada de Alta Resolução

**TD**- Termodiluição

**TEP** - Tromboembolismo Pulmonar

**TEPC** - Tromboembolismo Pulmonar Crónico

**TM6M** – Teste de Marcha 6 min

**TVRA** – Teste de Vasoreactividade Aguda

**VE** – Ventriculo Esquerdo

**VCI** – Veia Cava inferior

**VCS** - Veia Cava superior

**VD** – Ventriculo Direito

**VE** - Ventriculo Esquerdo

**VIH** - Vírus da Imunodeficiência Humana

**VO<sub>2</sub>** - Consumo Máximo de Oxigénio

**VP** – Ventilação Perfusão

# 1. INTRODUÇÃO

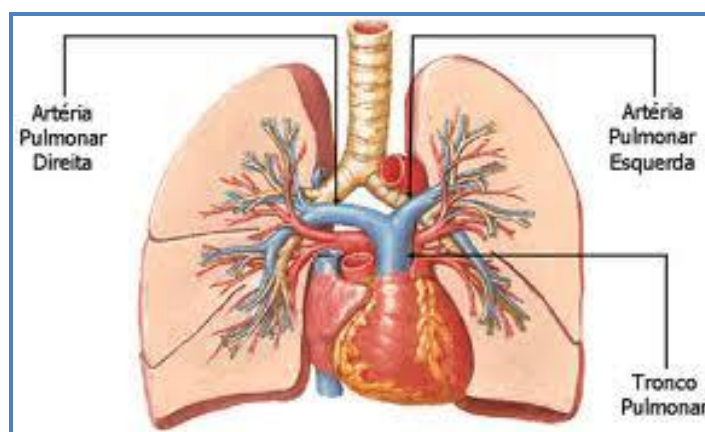
A presente investigação encontra-se integrada no Mestrado em Tecnologia de Diagnóstico e Intervenção Cardiovascular - Área de Especialização de Intervenção Cardiovascular. Esta etapa visa a concretização de um projecto de investigação que habilite o mestrando, no universo da investigação científica, a desenvolver no futuro, de forma segura e madura, projectos na área investigacional. Todos os conhecimentos adquiridos neste percurso irão ser ferramentas fundamentais e amplamente úteis para a concretização de futuros objectivos investigacionais.

O interesse específico pelo tema abordado nasce do contacto próximo, no dia-a-dia profissional do mestrando, com indivíduos que padecem de uma doença associada a uma elevada taxa de mortalidade e a um prognóstico desfavorável, apesar de ser considerada uma patologia pouco prevalente. A diminuta especificidade dos sintomas associados à HP faz que não seja possível o seu diagnóstico apenas pela sintomatologia. Os sinais e sintomas da HP confundem-se frequentemente com os de outras patologias e são pouco intensos nos estadios iniciais, sendo que o diagnóstico pode ser complexo e demorado. Os exames complementares são fundamentais, para o diagnóstico e estratificação atempada destes doentes. A instituição precoce de protocolos terapêuticos adequados permite melhorar a qualidade de vida e a longevidade. A identificação de marcadores de prognóstico e de diagnóstico precoce em muito pode contribuir para a melhoria dos cuidados prestados e dos resultados obtidos. Contudo, os estudos já realizados têm incidido em pequenas amostragens e em grupos específicos de HP, nomeadamente de causa idiopática, sendo difícil extrapolar os seus ensinamentos para a generalidade da população com HP. <sup>[1-2-3-4-5-6]</sup>

Este documento que suporta a presente investigação é constituído por 6 capítulos organizados de forma contínua e transversal. Expõe-se a temática objecto de estudo, realiza-se uma revisão breve e sucinta da literatura sobre o objecto de estudo, com intuito de sustentar as ideias, definições, conceitos e premissas do tema. A metodologia rege a própria investigação, originando resultados que irão ser confrontados com a literatura, tendo em conta as limitações inerentes à mesma. As considerações finais, abrangem as linhas mestras de todo o projecto, indicando assim novos, futuros e importantes trilhos investigacionais.

## 2. ENQUADRAMENTO TEÓRICO

A circulação pulmonar, situada de ambos os lados do coração e envolvida na matriz pulmonar, detém um papel primordial nas funções cardiopulmonares, como nas trocas gasosas e transporte de oxigénio. <sup>[7]</sup> A hipertensão, na circulação pulmonar apresenta diferentes etiologias e mecanismos fisiopatológicos, sendo um autêntico desafio clínico o seu diagnóstico e tratamento. <sup>[1-2-3-4]</sup>



**Fig.1** – Esquema representativo da Circulação Pulmonar  
(Adaptado de Netter)

Actualmente existe uma classificação mais correcta e um melhor conhecimento desta entidade clínica, apesar de não existir um saber completo dos mecanismos íntimos que contribuem para a remodelagem vascular pulmonar que determina o aumento da pressão arterial pulmonar e, posteriormente, a falência ventricular direita. A incompleta compreensão da sua fisiopatologia em muito contribui para a dificuldade e insucesso terapêutico. Apesar dos importantes avanços médicos e cirúrgicos das últimas décadas esta entidade mantém uma elevada morbi-mortalidade. <sup>[1-2-3-4-5]</sup> (1)

### 2.1 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

Em 1973, a Organização Mundial de Saúde (OMS) realizou o primeiro encontro em Genebra - Suíça, tendo como objecto uma condição clínica “misteriosa”, chamada HP. Na época foi denominada primária, baseada no aumento significativo da pressão na AP.

---

(1) “Pulmonary hypertension (PH) is a complex, multidisciplinary disorder.” (ACC Guidelines, 2009)

A classificação inicial baseava-se apenas nos achados histopatológicos que a distinguiam da hipertensão venosa pulmonar e da doença tromboembólica. Nos 20 anos seguintes, diversos acontecimentos a nível científico contribuíram para um conhecimento mais aprofundado da doença. Assistiu-se a uma epidemia da doença, associada quer ao uso de medicação anorexizante, disponível nos países da Europa Ocidental, quer, particularmente em Espanha, devido ao uso de óleo de colza adulterado. O uso de fármacos vasodilatadores, o transplante pulmonar e o reconhecimento de condições clínicas até então não associadas à HP, como a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), as doenças do tecido conjuntivo (DTC) e as doenças hepáticas, nomeadamente a Hipertensão Portal foram marcadores históricos no conhecimento dos mecanismos da patologia. As condições clínicas referidas estão associadas à doença vascular pulmonar e partilham achados clínicos e patológicos com a HP. Estas são agrupadas na Hipertensão Pulmonar Secundária (HPS), diferindo assim da Hipertensão Pulmonar Primária (HPP). Durante a década de 90, com base nas investigações realizadas sobre a doença, foi possível identificar diversas alterações genéticas por ela responsáveis. <sup>[3]</sup> A biologia molecular foi muito importante e a sua aplicação é primordial, permitindo explorar a fisiopatologia da doença, com o intuito de desenvolver terapêuticas farmacológicas e otimizar terapêuticas cirúrgicas, como a transplantação pulmonar, cardiopulmonar e a endartectomia pulmonar. <sup>[2-3-4]</sup>

No ano de 1998, em *Evian* – França, foi realizada mais uma reunião internacional dedicada à patologia. Neste mesmo encontro, uma revisão da classificação até então utilizada na prática clínica foi efectuada. Esta classificação separava as condições clínicas que afectam directamente a “árvore” da circulação pulmonar das condições que afectam predominantemente a circulação venosa, ou condições que afectam a circulação pulmonar, alterando a sua estrutura ou a função respiratória. Enquanto o termo HPS foi abolido, a designação HPP continua a ser o termo escolhido para designar a Hipertensão Pulmonar Familiar (HPF) ou de causa indeterminada Hipertensão Pulmonar Idiopática (HPI). Neste encontro foi enfatizada a importância da estratificação funcional neste grupo de doentes. Nomenclaturas mais simples, com base na classificação de *Evian*, foram utilizadas, na prática clínica, de acordo com o desenvolvimento do conhecimento científico e fisiopatológico da época. <sup>[2-5]</sup>

Em 2003, foi proposta uma revisão da classificação de 1998, apresentada na 3ª Conferência Mundial de HP, realizada em Veneza – Itália. O termo HPP foi substituído

por HAPI, ou quando suportados e comprovados por estudos genéticos, designa-se Hipertensão Arterial Pulmonar Familiar (HAPF). Os peritos acreditam que estas designações descrevem, de forma mais apropriada e correcta, o nosso conhecimento e perspectiva clínica da patologia. Na referida conferência foi proposta uma nova classificação fisiopatológica, para os *shunts* sistémico-pulmonares. O comité concordou com estas novas designações e começou a descrever e a enunciar a HAPI e a HAPF, em substituição da HPP. Após estas alterações a nova e modificada classificação começa a ser aplicada na prática clínica. [2-9]

Anos mais tarde, em Fevereiro de 2008, na nova Conferência Mundial de Hipertensão Pulmonar, realizada em *Dana-Point* – Califórnia, foi decidido manter a estrutura base da classificação de Veneza (2003), mas alterar alguns termos menos específicos e incorrectos, à luz dos avanços do conhecimento científico. Nesta nova classificação, a maior alteração ocorreu no Grupo 1, onde a designação HAPF foi substituída pela designação Hipertensão Arterial Pulmonar Hereditária (HAPH), onde se incluem os doentes com mutações genéticas documentadas, por exemplo no gene BMPRII, e dos respectivos familiares, com mutação genética documentada ou não. Estudos revelam que doentes incluídos no grupo de HAPH apresentam, por vezes, formas mais graves desta patologia. [2-5-9]

Relativamente ao Grupo 1, foi proposta uma nova classificação clínica, para as Cardiopatias Congénitas. A Shistosomiase Pulmonar foi englobada neste grupo e foi criado um novo subgrupo específico designado por 1', a Doença Venosa Oclusiva Pulmonar (DVOP) e a Hemangiomatose Capilar Pulmonar. Os Grupos 2 e 3 mantiveram-se inalterados. O Grupo 4 foi marcadamente alterado, tendo sido substituída a distinção entre Tromboembolismo Pulmonar (TEP) proximal e distal, por apresentar um carácter subjectivo e não ter utilidade na prática clínica, por Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica (HPTEC). Os doentes incluídos neste grupo devem ser avaliados do ponto de vista da abordagem terapêutica, em centros especializados. A endartectomia, não realizada em Portugal, quando indicada, pode significar a cura da doença. [2-5-9]

No último grupo desta classificação fazem parte um conjunto diverso de patologias que levam à HP, cujo mecanismo é praticamente desconhecido ou multifactorial. Esta

classificação, à semelhança das anteriores, reúne as doenças com base na sua fisiopatologia, sendo de certa forma orientadora para o respectivo tratamento. <sup>[2-5]</sup> (2)

A partir de 27 de Fevereiro de 2013 vai realizar-se nova Conferência Internacional sobre Hipertensão Pulmonar em *Nice* – França e é provável que haja novas modificações na classificação desta síndrome clínica.

---

(2) *“The experts believed that these terms more accurately and appropriately our contemporary understanding...” (Chest, 2004)*

<b>1 Hipertensão arterial pulmonar (HAP)</b>
1.1 Idiopática
1.2 Hereditária
1.2.1 BMPR2
1.2.2 ALK-1, endoglin (associada ou não a telangiectasia hemorrágica hereditária)
1.2.3 Causa desconhecida
1.3 Induzida por drogas e toxinas
1.4 Associada a (HAPA)
1.4.1 Doenças do tecido conjuntivo
1.4.2 Infecção por VIH
1.4.3 Hipertensão portal
1.4.4 Cardiopatia congénita
1.4.5 Shistosomíase
1.4.6 Anemia hemolítica crónica
1.5 Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
<b>1' Doença veno-oclusiva pulmonar e/ou hemangiomatose capilar pulmonar</b>
<b>2 Hipertensão pulmonar devido a doença cardíaca esquerda</b>
2.1 Disfunção sistólica
2.2 Disfunção diastólica
2.3 Doença valvular
<b>3 Hipertensão pulmonar devido a doença pulmonar e/ou hipóxia</b>
3.1 Doença pulmonar obstrutiva crónica
3.2 Doença pulmonar intersticial
3.3 Outras doenças pulmonares com padrão misto restritivo e obstrutivo
3.4 Disfunções respiratórias relacionadas com o sono
3.5 Doenças com hipoventilação alveolar
3.6 Exposição crónica a altitudes elevadas
3.7 Perturbações do desenvolvimento
<b>4 Hipertensão pulmonar por trombo-embolismo crónico</b>
<b>5 HP de causa incerta e/ou multifactorial</b>
5.1 Doenças hematológicas: doenças mieloproliferativas, esplenectomia.
5.2 Doenças sistémicas: sarcoidose, histiocitose pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatose, neurofibromatose, vasculites
5.3 Doenças metabólicas: doenças de armazenamento do glicogénio, doença de Gaucher, doenças da tiróide
5.4 Outras: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crónica em hemodiálise

**Fig.2** – Classificação da HP, *Dana Point* (2008)

(Adaptado de: *ESC 2009 Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*)

## 2.2 FISIOPATOLOGIA

A HP compreende diversas condições, fisiopatologicamente diferentes, que partilham quadros clínicos e hemodinâmicos semelhantes. De forma genérica, a HAP ocorre em consequência da redução do lúmen dos vasos pulmonares, devido a um processo de remodelagem vascular e excessiva proliferação celular com fibrose tecidual e redução do processo de apoptose. A vasomotricidade vascular apresenta igualmente um papel preponderante neste sistema, pois é o desequilíbrio, entre a vasodilatação e vasoconstrição, que, conjuntamente, contribui para este processo. Em consequência dos mecanismos descritos, existe uma diminuição do fluxo pulmonar e, aumento das resistências vasculares pulmonares, com consequente sobrecarga, hipertrofia, dilatação e falência do ventrículo direito (VD), associado a morte prematura. A falência progressiva do VD é monitorizada por parâmetros como a pressão média da AD, índice cardíaco e pressão da artéria pulmonar (AP). A incapacidade do miocárdio de manter a contractilidade parece ser um dos principais mecanismos na insuficiência cardíaca direita e na sobrecarga crónica do VD. Alterações nas vias adrenérgicas e nos miócitos do VD que reduzem a contractilidade têm sido identificadas em doentes com HAPI. [2-3-4-5-6-8-9] (3)

## 2.3 SUBTRACTOS FISIOPATOLÓGICOS E BIOPATOLÓGICOS

Diferentes substractos fisio e biopatológicos caracterizam os diferentes grupos de HP. [3-10-11-12]

**GRUPO 1** – Fisiopatologicamente, lesões desta natureza, afectam os vasos arteriais distais, mais especificamente de diâmetro inferior a 500 micromilímetros. Estes vasos são caracterizados pela hipertrofia da camada média, proliferações e alterações fibróticas (excêntricas e concêntricas) da íntima. A camada adventícia é fina e com infiltrados inflamatórios perivasculares moderados e com lesões complexas e trombóticas. Neste grupo, as veias pulmonares não são afectadas. [3-10-11-12]

---

(3) *“Pulmonary arterial hypertension is a syndrome resulting from restricted flow through the pulmonary arterial circulation resulting in increased pulmonary vascular resistance and ultimately in right heart failure” (ACC, 2009)*

Em contexto biopatológico, neste grupo específico, o início preciso do processo é desconhecido, embora seja reconhecido que o mesmo é multifactorial e que envolve diferentes vias bioquímicas e tipos celulares. O aumento das resistências vasculares pulmonares está intimamente relacionado com diversos mecanismos, incluindo a vasoreactividade, remodelagem proliferativa e obstrutiva da parede vascular, inflamação e trombose. A excessiva vasoconstrição está relacionada com o deficitário funcionamento ou expressão dos canais de potássio das células musculares lisas e com a disfunção endotelial. Esta última condição relaciona-se com a deficiência da produção de agentes antiproliferativos e vasodilatadores, como o óxido nítrico e prostaciclina e com a produção excessiva, de substâncias proliferativas e vasoconstrictoras, como o tromboxano A<sub>2</sub> e a endotelina 1. A redução de níveis plasmáticos, de outros agentes vasodilatadores e antiproliferativos, como o péptido intestinal vaso-activo têm sido demonstradas em doentes com HAP. Todas estas anomalias descritas promovem o aumento do tónus muscular e promovem a remodelagem vascular, por alterações proliferativas que envolvem diferentes tipos celulares, incluindo células do músculo liso, células endoteliais e fibroblastos. Na camada adventícia, existe produção de matriz extracelular, incluindo colagénio, elastina, fibronectina e tenascina. As células inflamatórias e as plaquetas, através da via da serotonina, podem ter um papel importante na HAP. Alterações protrombóticas, têm sido identificadas, em doentes com HAP assim como a presença de trombos nas artérias pulmonares proximais e distais. [3-10-11-12]

**GRUPO 1'** – Associa-se mais frequentemente à DVOP, as alterações envolvem as veias septais e as pré-septais. Observam-se vénulas com lesões oclusivas fibróticas, muscularização venosa e, muito frequentemente, proliferação capilar, o que pode levar a edema pulmonar e hemorragia alveolar oculta, dilatação e nódulos linfáticos e infiltrados inflamatórios. Os vasos pulmonares distais são afectados por hipertrofia da média, fibrose da íntima e, raras e complexas lesões vasculares (angiomatose). [3-10-11-12]

**GRUPO 2** – As alterações fisiopatológicas no presente grupo são caracterizados por, dilatação e diminuição da espessura das veias pulmonares, dilatação dos capilares pulmonares, edema intersticial, hemorragia alveolar, vasos e nódulos linfáticos dilatados. As artérias pulmonares distais, podem ser afectadas por hipertrofia da média e fibrose da íntima. [3-10-11-12]

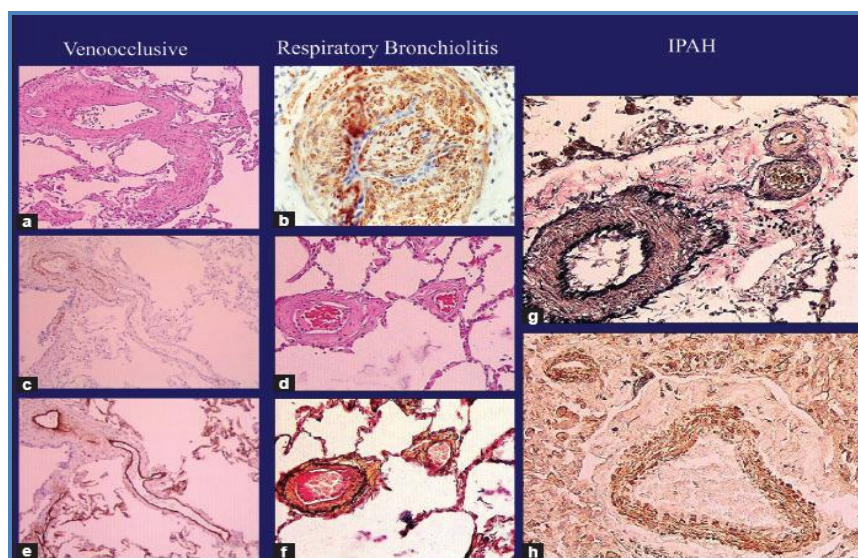
Biopatologicamente, os mecanismos responsáveis pelo aumento da pressão da artéria pulmonar são múltiplos e incluem a transmissão passiva de elevação da pressão pós-capilar. Nestes casos o gradiente transpulmonar ( $GTP = PAPm - PCP$ ) e as resistências vasculares pulmonares (RVP) encontram-se dentro dos valores considerados normais. Em algumas circunstâncias, a elevação da pressão da AP é maior que no capilar pulmonar (CP) elevando as RVP e o GTP. A elevação das RVP deve-se ao aumento do tónus vasomotor das artérias pulmonares e/ou da remodelagem estrutural dos vasos da artéria pulmonar. O componente vasomotor da reactividade na HAP é reversível, quando o teste de vasoreactividade (TVRA) é realizado, enquanto a remodelagem é caracterizada pela hipertrofia da média e proliferação da íntima, nas arteríolas pulmonares e não respondem positivamente ao citado teste. Componentes fisiopatológicos podem incluir reflexos vasoconstritores, decorrentes do estiramento dos receptores, localizados na aurícula esquerda (AE) e nas veias pulmonares e da disfunção endotelial das artérias pulmonares, que podem favorecer a vasoconstrição e proliferação das células da parede vascular. [3-10-11-12]

**GRUPO 3** – Caracteriza-se pela hipertrofia da média e proliferação obstrutiva da íntima, nas artérias pulmonares distais. Um grau variável de destruição do leito vascular, em áreas fibróticas ou de enfisema, podem estar presentes, em contexto fisiopatológico. Biopatologicamente, os mecanismos são múltiplos e podem incluir a vasoconstrição hipóxica, a mecânica de *stress* dos pulmões hiperinsuflados, perda de capilares, inflamação e efeitos tóxicos do fumo do cigarro. Existe evidência científica, que suporta o mecanismo de desequilíbrio da vasoconstrição - vasodilatação do endotélio. [3-10-11-12]

**GRUPO 4** – No presente grupo, podem estar presentes trombos organizados, fibrosados e fortemente ligadas à camada média das artérias pulmonares elásticas, no lugar da camada íntima normofuncionante. Podem ocluir completamente o lúmen ou criar diferentes graus de obstrução quer de forma emaranhada, quer em bandas sendo o mecanismo biopatológico mais importante no processo do TEPC. Nas áreas não ocluídas, pode desenvolver-se uma arteriopatia pulmonar. Circulação colateral sistémica dos brônquios, artérias costais, diagramáticas ou coronárias podem desenvolver-se, para perfundir, embora de forma parcial, as áreas distais completamente obstruídas. O TEP pode ser iniciado ou agravado, por alterações da cascata de coagulação, células

endoteliais ou plaquetas, que interagem no processo de coagulação. Alterações plaquetárias e características bioquímicas do ambiente procoagulante da vasculatura pulmonar são um potencial e importante factor para a trombose local, iniciando-se desta forma o processo em alguns doentes. Na maioria dos casos, permanece desconhecido se a trombose ou disfunção plaquetária é a causa ou consequência da doença. Infiltrados pulmonares são frequentemente achados na endartectomia pulmonar. Estudos de trombofilia têm demonstrado que o anticoagulante lúpico está presente em 10% destes doentes. Em 20%, identifica-se anticorpo anti-fosfolípido, anticoagulantes lúpicos ou ambos. Num estudo, foi demonstrado que o nível plasmático elevado do factor VIII (proteína associada a trombooses venosas primárias) existe em 39% dos doentes com TEPC. Não foram identificadas alterações fibrinolíticas. As lesões obstrutivas, nas artérias pulmonares distais e nas áreas não obstrutivas, podem estar relacionadas, com factores como a tensão de cisalhamento, inflamação e libertação de citocinas e mediadores vasculotróficos. [3-10-11-12]

**GRUPO 5** – Este grupo caracteriza-se, por diversas e diferentes condições fisiopatológicas e biopatológicas, cuja etiologia é desconhecida ou multifactorial, não havendo suporte científico suficiente para as descrever de forma coerente. [3-10-11-12]



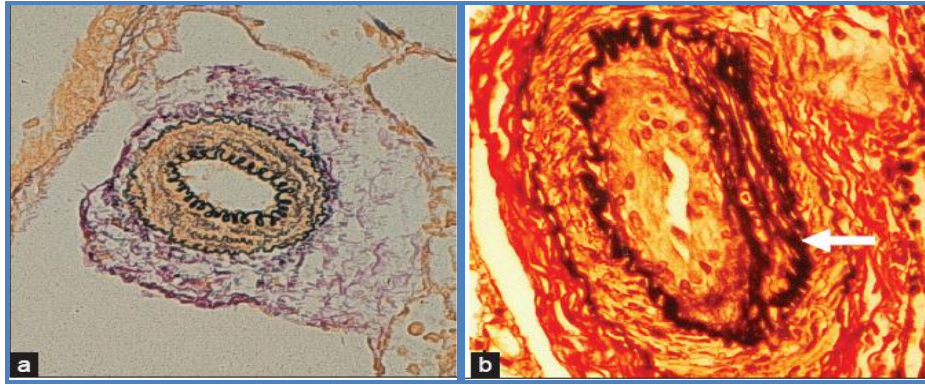
**Fig.3** – Imagens Histológicas na HP (I)

Imagem a-c-e – Células musculares lisas com remodelagem na DOVP;

Imagem b-d-f – Imagem de bronquíolite respiratória induzida por fumo do cigarro;

Imagem g-h – Imagens histológicas na HAPI;

(Adaptado de: *the Diseased Endothelium: Would it explain it all?, PVRI, 2010*)



**Fig.4** – Imagens Histológicas na HP (II)

Imagem a) – Lesões vasculares que podem ser encontradas em doentes com HAP associado a doença cardíaca congénita – hipertrofia da camada intima; Imagem b) – Hipertrofia da camada média com proliferação da camada intima e marcada redução do lúmem;

(Adaptado de: *Pulmonary Arterial Hypertension in Adults with Congenital Heart Disease: the Eisenmenger Syndrome, PVRI, 2010*)

## 2.4 EPIDEMIOLOGIA

Existem poucos estudos de carácter epidemiológico, no que diz respeito à HP. Independentemente dos registos existentes a HP é considerada uma doença rara e a sua verdadeira extensão é desconhecida e seguramente subestimada a nível mundial. A subestimada incidência da doença é de 2,4 casos por milhão de habitantes por ano na população adulta. O extenso e completo registo francês estabeleceu uma incidência de 15 por milhão de habitantes/ano. Com base no registo escocês e de acordo com informações de outros países europeus, foi possível estimar que a prevalência da HP se encontra entre os 15 a 50 casos por milhão de habitantes na Europa/ano. [3-4-5-6-12-13-14-15-16-17-18-19-20] A prevalência da HP, tendo em conta determinados grupos de risco, apresenta um elevado acréscimo. Exemplificando nos doentes portadores de SIDA, a sua prevalência é de 0.5%, enquanto nos doentes com esclerose sistémica a sua prevalência é de 16%, verificando-se uma prevalência mais significativa de 20 a 40% nos doentes com anemia das células falciformes. [3-4] Muita informação actualmente disponível deriva do maior registo realizado a nível mundial, denominado *Registry to Evaluate Early and Long Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management* (Reveal Registry), um estudo de carácter observacional multicêntrico que decorreu nos EUA. [14]

## 2.5 DEFINIÇÃO HEMODINÂMICA

A definição de HAP (HP pré-capilar) aceite pela comunidade científica é a definição de *Dana - Point*, que tem como base o critério hemodinâmico, determinado por cateterismo cardíaco direito (CCD), que a define como pressão média da AP (PAPm)  $\geq$  a 25 mmHg em repouso, com pressão do CP encravado (PCPE) ou de pressão média da AE (PAEm)  $<15$  mmHg e RVP  $\geq 240$  dynes/s/cm<sup>5</sup> ou a 3 unidades Wood. <sup>[1-3-4-5-6]</sup>

O valor normal da PAPm é de  $14\pm 3,3$  mmHg e com um limite superior de normalidade 20,6 mmHg. O significado de valores da PAPm entre 21 e 24 mmHg é desconhecido científica e clinicamente. Por enquanto, com base científica, não existem limites para a elevação da PAPm em exercício. A definição de HAP com base numa pressão média na AP superior a 30 mmHg em exercício, não é suportada na bibliografia e não deve ser considerada. <sup>[4-5]</sup>

## 2.6 DIAGNÓSTICO - ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E PROGNÓSTICO

Devido à inespecificidade sintomática e à pouca severidade dos sintomas nos estadios iniciais, o diagnóstico da HP pode ser complexo, demorar meses e até mesmo, em muitos casos, anos. Por outras palavras, até a doença se encontrar bastante evoluída, a mesma muitas vezes é desconhecida. Estima-se que o tempo médio desde o início da doença até ao seu diagnóstico é de aproximadamente 2 anos. <sup>[13-21-22-23-24-25]</sup> Existem grupos de doentes que apresentam um maior risco de desenvolverem HP. Neste grupo, estão incluídos todos os indivíduos familiares de um doente com HP, doentes com hipertensão portal, com indicação para transplante hepático, com SIDA e Esclerose Sistémica. Actualmente as recomendações internacionais sugerem um rastreio anual para todos os indivíduos pertencentes a grupos de risco. <sup>[4]</sup>

Um número considerável de factores de risco, para o desenvolvimento da HP, foi identificado e estão definidos, como factor ou condição, que representa um papel de predisposição ou facilitação, para o desenvolvimento da doença. Os factores de risco são definidos, como prováveis, improváveis, possíveis e definitivos com base na estreita relação que apresentam com a doença. Indivíduos expostos a tóxicos constituem igualmente um importante grupo de risco, para o desenvolvimento da doença. <sup>[4]</sup>

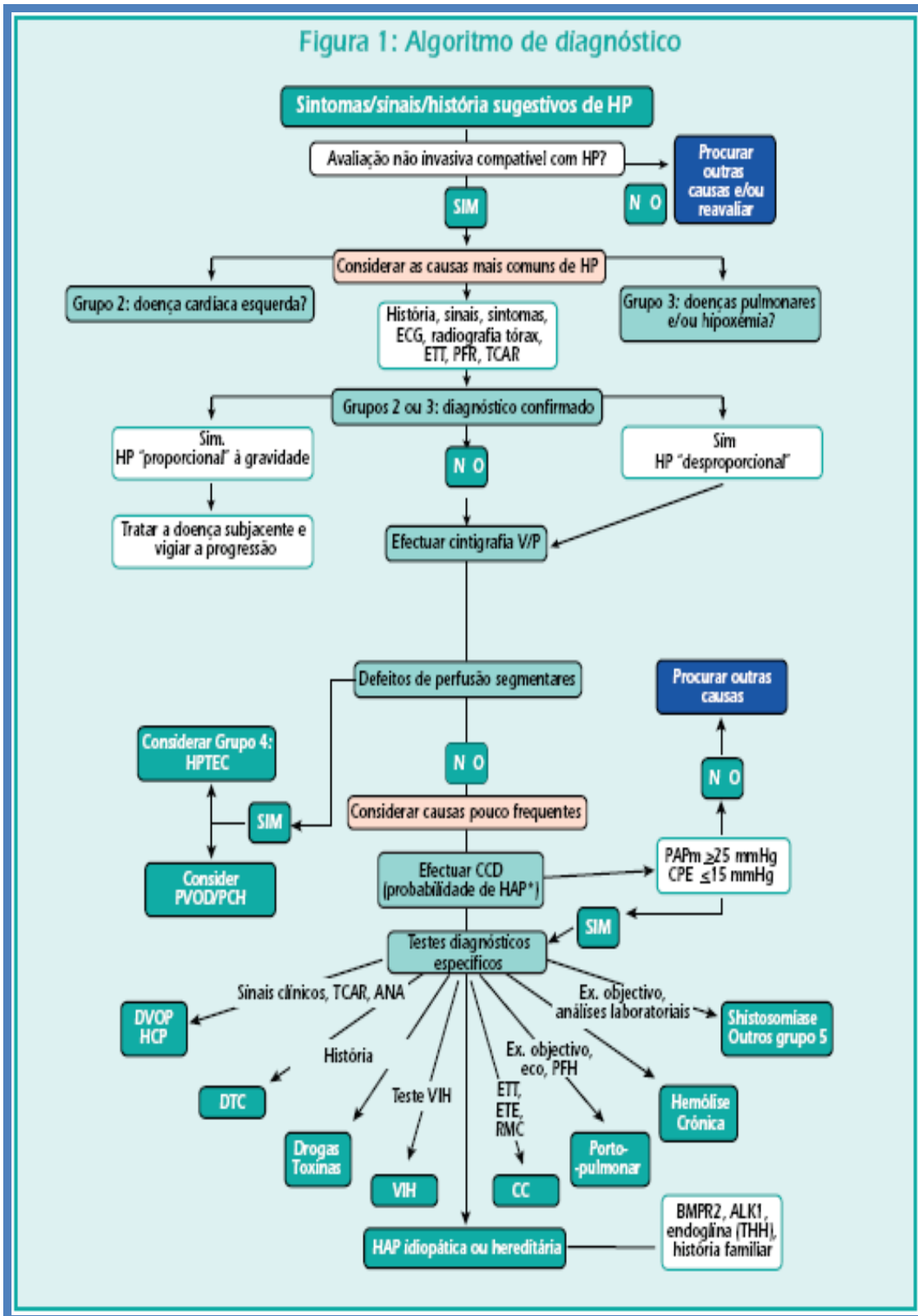
Perante o risco da presença de HP, o processo de confirmação ou exclusão é baseado num esquema lógico e sequencial, assente inicialmente numa avaliação não invasiva. Deve incluir história clínica, exame físico e exames complementares não invasivos,

entre os quais o ecocardiograma transtorácico, considerado fundamental no diagnóstico precoce da HP. Contudo, a sua confirmação só pode ser realizada pelo CCD. Clarificar e entender a etiologia da HP para cada indivíduo, avaliar o respectivo *status* clínico, funcional e hemodinâmico, incluindo a resposta ao TVRA é essencial nestes indivíduos.

[13-21-22-23-24-25] Os testes genéticos devem ser considerados em indivíduos assintomáticos em risco, incluindo membros da família, com doenças que predisõem o desenvolvimento de HP.

Doentes com HP, sem causa conhecida, devem ser submetidos a testes para DTC e/ou SIDA. Para excluir TEP, deve ser realizada uma Cintigrafia de Ventilação – Perfusão. [3-

4]



**Fig.5 – Algoritmo de Tratamento da HP**

(Adaptado de: ESC 2009 Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension)

A estratificação de risco, nestes doentes, é fundamental, de forma a adequar individualmente a terapêutica actual recomendada. Deve basear-se em múltiplas variáveis prognósticas, embora as mesmas tenham sido estudadas e referenciadas na literatura, de forma mais abrangente, apenas para a HAPI. Contudo, são igualmente válidas, para outras formas de HP. A estratificação de risco tem lugar entre o processo de estabelecimento do prognóstico e a decisão terapêutica. Está comprovado que o reconhecimento precoce e correcto, de doentes com HP e respectiva estratificação de risco com consequente administração de terapêutica aumenta a sobrevivência destes doentes. <sup>[13-21-22-23-24-25-26-27-28]</sup> (4)

A avaliação da condição clínica do doente apresenta um papel primordial, na selecção do tratamento inicial. Uma avaliação da resposta terapêutica e do possível reforço da mesma é imprescindível. Os parâmetros clínicos são importantes indicadores de prognóstico, e podem decidir a orientação terapêutica. Com o avançar das décadas e com os avanços na terapêutica farmacológica, alterou-se o curso da doença, surgindo duas importantes questões: <sup>[13-21-22-23-24-25-26-27-28]</sup>

- Qual a esperança média de vida de doentes com HP?
- Quais os indicadores associados à sobrevivência dos doentes com HP?

A história natural da doença encontra-se bem documentada na literatura desde a década de 80. Apresenta um carácter heterogéneo e progressivo, com mortes precoces, nos primeiros meses após o diagnóstico e, outros indivíduos com sobrevida de décadas, incluindo outros oligossintomáticos, que muito rapidamente podem alcançar, uma situação clínica de extrema gravidade. O prognóstico dos doentes com HP é bastante desfavorável. Está descrito na literatura que a mortalidade ronda os 15% por ano com as estratégias terapêuticas actualmente recomendadas. A esperança de vida histórica destes doentes é de 2,8 anos com taxas de sobrevivência a 1 ano, 3 anos e 5 anos de 68%, 48% e 34% respectivamente, sem terapêutica específica. Estes dados derivam de um estudo do *National Institute of Health* (NIH), realizado nos EUA, englobando 32 centros de referência, 94 doentes entre 1981 e 1985. Estudos realizados noutros países apresentam

---

(4) *“Successful prognostication of survival is crucial in planning appropriate therapeutic measures including aggressive medical therapy and transplantation, and should encompass multiple variables.”* (ACC Guidelines, 2009)

resultados semelhantes no que respeita à esperança média de vida, referenciando um intervalo de tempo compreendido entre 2 a 3 anos. Estão descritos na literatura predictores de prognóstico, embora o mesmo seja determinantemente influenciado pela etiologia de base. <sup>[13-21-22-23-24-25-26-27-28]</sup> (5)

Contudo, estes indicadores são obtidos, com base em estudos de *coorte* e podem não reflectir, adequada e correctamente, o real valor prognóstico. <sup>[4]</sup>

## **2.6.1 HISTÓRIA CLÍNICA**

### **2.6.1.1 SINTOMATOLOGIA**

Os sintomas da HP devem-se ao transporte deficitário de oxigénio, diminuição do débito cardíaco e congestão do coração direito. Incluem a dispneia, fadiga, astenia, angina, síncope e distensão abdominal. Sintomatologia em repouso ocorre nos casos mais avançados da doença. Contudo a HP, pode ser assintomática nos estadios mais precoces. A dispneia é o sintoma mais frequente e está presente em 60% dos doentes (Estudo NIH). Em fases avançadas a sua presença é universal e pode ocorrer em repouso. A dispneia e a fadiga são consequência da incapacidade de responder ao esforço com aumento do débito cardíaco devido à falência ventricular direita. Adinamia, cansaço ou intolerância ao esforço são igualmente queixas comuns. São referenciadas, em cerca de 40% dos doentes, queixas anginosas ou síncope, relacionadas também, com a falência ventricular direita. A angina é, maioritariamente, secundária à hipoperfusão miocárdica, consequente à sobrecarga do ventrículo direito e aumento das necessidades de oxigénio. Contudo, pode ser igualmente consequente da compressão da artéria coronária esquerda por dilatação da AP (40 mm) de raiz. A congestão hepática passiva, por insuficiência ventricular direita, pode originar anorexia, náusea, vómitos e dor no hipocôndrio direito. Como toda a sintomatologia referida não é específica da HP, a avaliação inicial nestes indivíduos dever ser direccionada para confirmação ou exclusão das causas clínicas mais comuns neste contexto. Na ausência de causas clínicas que justifiquem a sintomatologia referida, a doença vascular pulmonar deve ser considerada como possível causa da sintomatologia, particularmente no contexto de dispneia sem causa aparente. <sup>[3-4-5-6-13-22]</sup>

---

(5) “Prognosis is significantly affected by the etiology of PAH” (ESC, Guidelines 2009)

### **2.6.1.2 EXAME FÍSICO**

Os sinais de HP são subtis e frequentemente desvalorizados. Até à data, nunca foram realizados estudos que permitam avaliar a sensibilidade e especificidade dos achados clínicos do exame físico. A experiência clínica apenas sugere o aumento da probabilidade de HP na presença de determinadas alterações físicas. A auscultação cardíaca é frequentemente normal, mas uma acentuação do componente pulmonar do 2º som cardíaco, ouvido na base junto ao foco pulmonar, está presente em 90% dos doentes com HAPI, reflectindo a aumento da força do encerramento da válvula pulmonar, conseqüente ao aumento da pressão diastólica da AP (PDAP). Outros achados auscultatórios compatíveis com o aumento da pressão sistólica da AP (PSAP) podem estar igualmente presentes. Sinais auscultatórios, em estadios mais avançados da doença, incluem um sopro diastólico da regurgitação pulmonar (RP), e um sopro holossistólico de regurgitação tricúspide (RT). A RT, pode igualmente ser detectada, por elevação da pressão venosa jugular, com acentuação da onda V, refluxo hepatojugular e fígado pulsátil. Um galope ventricular direito (audível em 23% dos doentes com HP), marcada distensão das veias jugulares, pulsatilidade hepática, hepatomegalia, edemas periféricos (32%) e ascite, são indicativos de falência ventricular direita, compatíveis com estadios avançados da doença. Diminuição da pressão arterial, pressão de pulso diminuída e extremidades frias, são sinais evidentes da diminuição do débito cardíaco e vasoconstrição periférica. [3-4-5-6-13-22-24]

### **2.6.1.3 SINAIS ASSOCIADOS A CONDIÇÕES CLÍNICAS ESPECÍFICAS**

O exame físico pode contribuir igualmente para a identificação da etiologia da HP. A presença de cianose central sugere *shunt* direito - esquerdo, e encontra-se em 20% dos indivíduos com HAPI. Hipocratismo digital é um achado raro, na HAPI, e a sua presença, aumenta a possibilidade de doença cardíaca congénita (DCC) ou DVOP. Fervores respiratórios, macicez à percussão ou diminuição dos sons respiratórios, são compatíveis com congestão pulmonar, fibrose ou derrame. Sibilos, uso de músculos respiratórios acessórios, pieira ou prolongamento do tempo expiratório, acompanham, doença do parênquima pulmonar ou doença das vias aéreas. Obesidade e cifoescoliose, representam possíveis causas, de perturbação ventilatória. Cúrtis esclerodérmica, fenómeno de *Raynaud*, ulcerações digitais, telangiectasias ou outras erupções cutâneas, queda capilar acentuada, são sugestivos, de doenças reumatológicas do tecido

conjuntivo. Insuficiência venosa periférica ou obstrução venosa, recomenda investigação para trombose venosa e TEP. <sup>[3-4-5-6-13-22-24]</sup>

#### **2.6.1.4 SINTOMAS ASSOCIADOS A CONDIÇÕES CLÍNICAS ESPECÍFICAS**

Há muito que se considerou que a HP pode estar relacionada com uma variedade de comorbilidades, cuja evidência sintomática deve ser considerada. A ortopneia e a dispneia paroxística nocturna sugerem aumento da pressão venosa pulmonar e congestão pulmonar, devido a doença cardíaca esquerda. História de tabagismo ou apneia nocturna sugere síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS), que pode ser quer um factor contributivo ou uma potencial causa. <sup>[3-4-5-6-13-22-24]</sup>

#### **2.6.1.5 SINTOMAS DE PROGRESSÃO DA DOENÇA**

Como referido anteriormente, a presença de dispneia e fadiga em repouso, intolerância ao esforço e sinais de congestão direita (pletora, edemas periféricos, distensão abdominal) caracterizam os estadios avançados e devem-se à disfunção ventricular direita com conseqüente congestão e diminuição do débito cardíaco. <sup>[13-22-24]</sup>

#### **2.6.1.6 HISTÓRIA CLÍNICA PESSOAL E FAMILIAR**

Para reconhecer a componente genética da HP, é necessário a realização de um questionário aos membros da família de indivíduos que apresentem sinais e/ou sintomas, sugestivos de HP, ou que apresentem doença comprovada. A presença de DTC, no indivíduo ou família, pode permitir o reconhecimento precoce da patologia. A potencial exposição a tóxicos, bem como a utilização de fármacos anorexizantes, ou citotóxicos, utilizados na quimioterapia podem ser causas possíveis. A suspeita ou situação conhecida de exposição ao vírus da imunodeficiência humana (VIH) deve ser considerada. História de embolismo pulmonar ou trombose venosa profunda, em doentes com suspeitas ou diagnóstico de HP, remetem para uma meticulosa investigação de TEP não tratado. De notar que o TEP, na HP, pode ocorrer, sem história típica de tromboembolismo venoso. <sup>[22-24]</sup>

## **2.6.2 AVALIAÇÃO NÃO INVASIVA**

### **2.6.2.1 MONITORIZAÇÃO GENÉTICA**

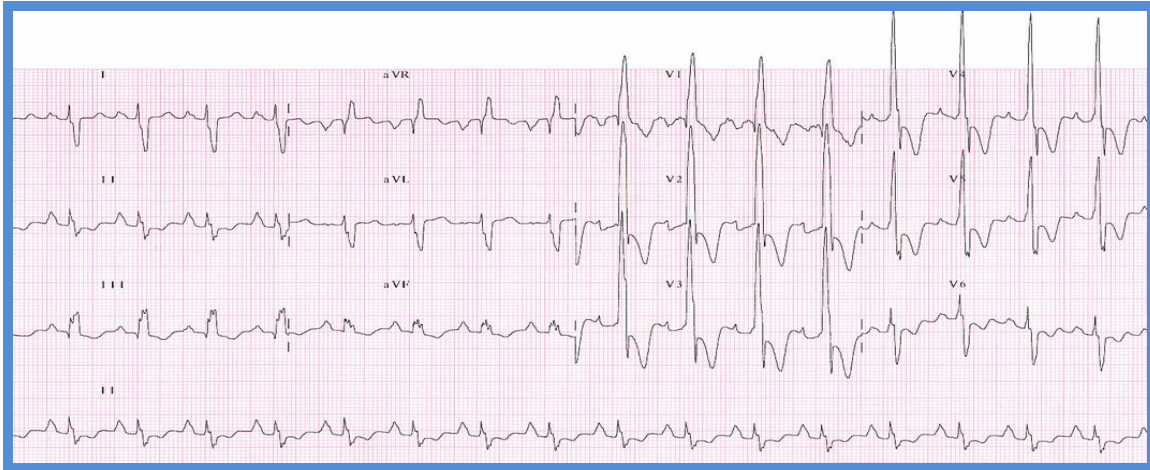
As mutações no gene morfogenético da proteína do receptor II (BMPRII) determinam o risco de HAPF. As presentes mutações têm sido identificadas em 50% dos indivíduos com HAPF e 25% destes indivíduos apresentaram formas de HAPI. Os testes genéticos estão indicados na HAPF para determinar o risco individual, planeamento familiar e para detecção e tratamento precoce. <sup>[5-24]</sup>

### **2.6.2.2 ELECTROCARDIOGRAMA**

A HP origina hipertrofia do VD e desvio direito do eixo eléctrico no electrocardiograma (ECG). Estas alterações estão presentes em 87% e 79% dos doentes com HAPI, respectivamente. Desde o início do processo da doença, resultam alterações electrocardiográficas. Os achados electrocardiográficos sugestivos e que suportam a evidência de HP são os seguintes: <sup>[3-4-5-13]</sup>

- Sinais de sobrecarga e/ou hipertrofia ventricular direita;
- Dilatação da aurícula direita;
- Desvio direito do eixo eléctrico padrão qR em V1;
- Bloqueio completo ou incompleto de Ramo Direito;
- Aumento de amplitude da onda P em DII;

A ausência destas alterações não exclui a existência de HP ou alterações hemodinâmicas graves. Os valores de sensibilidade (55%) e especificidade (70%) do ECG são baixos para serem considerados como método útil de rastreio. No entanto a presença destes achados electrocardiográficos obriga ao despiste de HP, porque, apesar de apresentar baixo valor diagnóstico, apresenta importante valor prognóstico. Descreve-se na literatura, que uma amplitude de onda P em DII, superior a 0,25 milivolt, está associada um risco de morte 2,8 vezes, num período de 6 anos e, por cada milímetro adicional, há um risco acrescido de 4,5 vezes. As arritmias ventriculares são raras e as supraventriculares manifestam-se nas fases avançadas da doença e indicam deterioração clínica. A fibrilhação auricular (FA) e o flutter auricular (FLA) são as alterações, mais frequentemente encontradas neste contexto e apresentam significado prognóstico negativo. <sup>[3-4-5-13-24-29]</sup>



**Fig.6** – Electrocardiograma em doente com HP. Ritmo sinusal; Sobrecarga da AD, onda p em D<sub>II</sub> 3 milivolt; Intervalo PR 0,20 seg. Padrão de sobrecarga VD, com alterações da repolarização ventricular e desvio direito do eixo eléctrico (120°);

(Adaptado de: *Medicine.net*, disponível em [www.medicinenet.com](http://www.medicinenet.com))

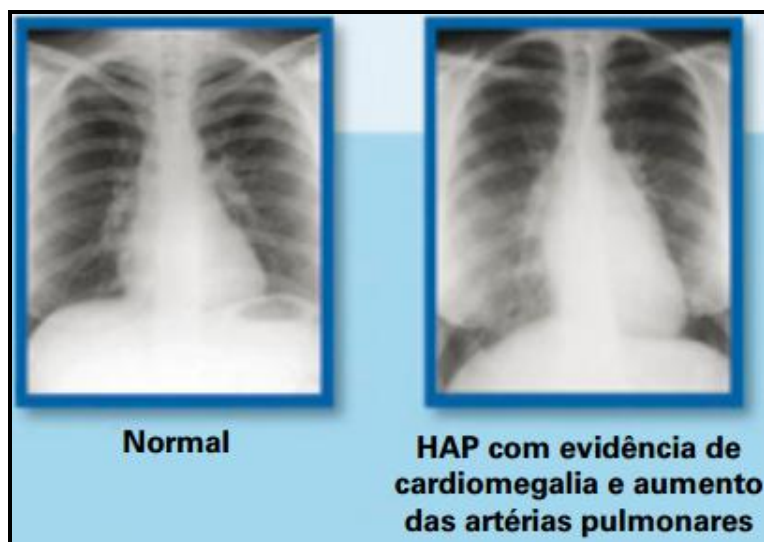
### 2.6.2.3 RADIOGRAFIA DE TÓRAX

As alterações radiológicas, embora específicas, são pouco sensíveis. A sua ausência não exclui, a presença de HP e a sua presença em nada se correlaciona com a gravidade ou prognóstico da doença. A radiografia de tórax pode sugerir a etiologia, quando se identificam alterações sugestivas de doença pulmonar crónica como o enfisema ou fibrose pulmonar. Nos doentes com HAPI, a radiografia de tórax apresenta alterações em 90% dos casos, no momento do diagnóstico. A radiografia de tórax permite a associação a graves ou moderadas doenças pulmonares ou hipertensão venosa pulmonar, devida a doenças do coração esquerdo. [4-5-13]

As alterações mais comuns na radiografia de tórax são as seguintes:

- Alargamento das áreas correspondentes às artérias pulmonares centrais;
- Atenuação da rede vascular periférica;
- Campos pulmonares oligoémicos;
- Alargamento do bordo direito da silhueta cardíaca que traduz aumento da AD;
- Nas incidências de perfil, onde se observa a diminuição do espaço retroesternal por dilatação do VD;

O electrocardiograma e a radiografia de tórax são anormais em 80-90% dos casos, podendo, desta forma, aumentar a suspeita da presença de HP. [4-5-13]



**Fig.7** – Imagens Radiológicas (Normal vs HP)

(Adaptado de: *Hipertensão Arterial Pulmonar, Actelion*)

#### **2.6.2.4 PROVAS DE FUNÇÃO RESPIRATÓRIA E GASOMETRIAS**

As provas de função respiratória e análise de gases no sangue contribuem para o conhecimento das diversas patologias das vias respiratórias. Indivíduos com HP, por norma, apresentam uma diminuição da  $DL_{CO}$  (entre 40 a 80% do previsto) e uma redução no volume pulmonar. Obstruções nas vias aéreas periféricas podem ser identificadas. A saturação arterial de oxigénio é ligeiramente mais baixa em repouso e a de dióxido de carbono está diminuída à custa da hiperventilação alveolar. A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é causa de hipóxia comprovada, pela obstrução irreversível das vias aéreas com o aumento do volume residual e diminuição da capacidade de difusão, que pode ser observada igualmente na doença pulmonar intersticial. Ao existir suspeita clínica de SAOS, uma polissonografia é aconselhada. <sup>[4-5-23]</sup> O valor prognóstico dos parâmetros avaliados por testes de função respiratória é muito discutido e cientificamente pouco conhecido. O índice de  $DL_{CO}$ , parece apresentar valor prognóstico, em alguns estudos realizados. Um estudo documenta que  $DL_{CO}$  inferior a 45%, em indivíduos com HP, tendo a DTC como base etiológica e na ausência, de patologias do interstício pulmonar, apresenta valor prognóstico. Outro

estudo documenta que, a diminuição da capacidade vital forçada (CVF), num grupo de doentes com HAPI, é sinónimo de pior prognóstico. <sup>[4-5-23]</sup> (6)

### **2.6.2.5 EXAMES LABORATORIAIS BIOQUÍMICOS**

A bioquímica sanguínea de rotina, hemograma e avaliação da função tiróideia, são mandatórios, para todos os doentes com HP numa observação basal ou quando se documenta um agravamento no curso natural da doença. Análises serológicas, são imprescindíveis para a detecção de DTC, VIH e hepatites. Mais de 40% dos doentes com HAPI apresentam uma elevação de anticorpos nucleares. A esclerose sistémica é a mais importante DTC a excluir, uma vez que se associa a uma elevada prevalência de HAP. Em indivíduos com lúpus eritematoso, o anticorpo anti-cardiolipína pode estar presente. A pesquisa de trombofilia, incluindo anticorpo antifosfolípido, anticoagulante lúpico, anticorpo anti-cardiolipína, deve ser realizada no TEPC. <sup>[3-4-5-6]</sup> Os biomarcadores têm, cada vez mais, adquirido um papel primordial no seguimento e na estratificação do prognóstico da HP, uma vez que constituem um método minimamente invasivo de avaliação. São fundamentais na monitorização da disfunção ventricular direita e a sua avaliação e interpretação deve ser conjugada com os resultados de outros exames e com a informação clínica. O marcador ideal deve ser, sensível, reprodutível e de fácil realização. <sup>[30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40]</sup>

O aumento do ácido úrico (AU) pode indicar alterações no metabolismo, que estão associadas a um agravamento do estado clínico do doente (classe funcional) e da sua condição hemodinâmica. Quimicamente é um metabolito resultante da degradação das purinas que reflecte alterações do metabolismo oxidativo nos tecidos periféricos em condições isquémicas, como as que resultam do agravamento do estado clínico dos doentes. Apresenta limitações, na estratificação da doença, uma vez que, o seu aumento pode dever-se também a alterações na função renal e ao uso de diuréticos. No entanto, o AU é de fácil análise e demonstrou uma boa correlação com parâmetros hemodinâmicos e com o prognóstico de indivíduos. <sup>[3-4-5-6-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40]</sup>

---

(6) *“Comprehensive dynamic and static lung function testing is able to detect the presence of coincident obstructive or restrictive lung disease” (Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland, 2008)*

Biomarcadores como os péptidos natriuréticos cerebrais, o BNP ou a sua pro-hormona, NT-proBNP, são substâncias libertadas dos cardiomiócitos, em resposta à sobrecarga ventricular de pressão ou volume, correlacionando-se com a disfunção do ventrículo direito e aumento das suas dimensões.

Estudos sugerem que o NT-proBNP plasmático, pode ser um marcador mais sensível e específico para doenças cardiovasculares. Este biomarcador é predominantemente excretado pelo rim, embora os seus níveis plasmáticos mantenham a sua utilidade mesmo na presença de disfunção renal, é influenciado pela idade, género, taxa de filtração glomerular e superfície corporal. *Fijalwaska et al* que definem um limite de NT-proBNP de 1400 ng/ml, como separador entre os doentes que apresentam melhor ou pior prognóstico [3-4-5-6-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40]

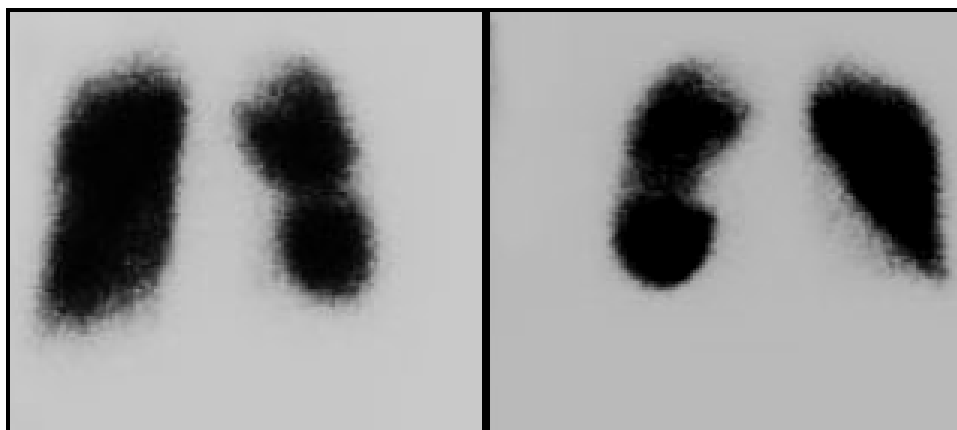
A elevação da troponina T parece estar relacionada com isquémia do VD e relaciona-se com uma maior mortalidade. Segundo *Torbicki et al.*, no mesmo estudo e com base numa análise multivariada, foi possível inferir este biomarcador como predictor independente de morte. Biomarcadores, como a Endotelina 1, Factor de *Von Willebrand*, a Trombomodulina, D Dímero, Óxido Nítrico Expirado, Selectinas, Isoprostanos, Interleucinas e Ligantes CD 40 solúveis foram estudados, mas o seu significado prognóstico, ainda não se encontra evidenciado cientificamente. [38] (7)

#### **2.6.2.6 CINTIGRAFIA DE VENTILAÇÃO-PERFUSÃO**

Este exame deve ser realizado, em doentes com suspeita de TEPC, pois existe actualmente, a possibilidade de serem potencialmente curados por cirurgia. Esta modalidade de imagem continua a ser a técnica de eleição, para avaliar TEP, devido à sua elevada sensibilidade, (90 a 100%) e especificidade, (94 a 100%). Em indivíduos com HP, uma cintigrafia de ventilação-perfusão pode não demonstrar TEP, mas podem visualizar-se pequenos defeitos periféricos não segmentares na perfusão e outros defeitos de perfusão são observados na DVOP. [4-5-9]

---

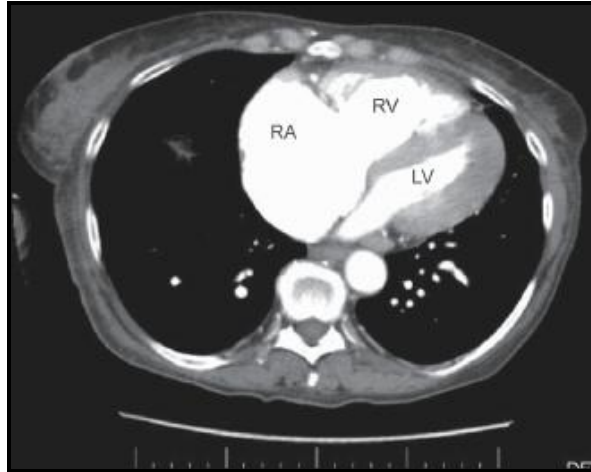
(7) “A variety of markers have been studied in patients with pulmonary arterial hypertension...these seems to be enough evidence to support the clinical use of BNP and uric acid to aid in the prognosis...of patents with PAH. Markers that appear promising but require further confirmation include troponin T and Von Willebrand Factor. However, the search for the ideal marker continues and the clinicians should stay tuned.” (*Biomarkers in Pulmonary Hypertension, 2010*)



**Fig.8** - Cintigrafia ventilação-perfusão na HPTEC, demonstrando múltiplos defeitos septais;  
(Adaptado de: *Imaging the Right Ventricular in Pulmonary Hypertension, Sep 2009*)

### **2.6.2.7 TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTORIZADA DE ALTA RESOLUÇÃO E CONTRASTE – ANGIOGRAFIA PULMONAR**

A Tomografia Axial Computorizada de Alta Resolução (TACAR) fornece informações detalhadas do parênquima pulmonar e facilita o diagnóstico de doença intersticial pulmonar e enfisema. É uma ferramenta útil, na suspeita de DVOP. Presença de edema intersticial, com opacificação difusa central tipo “vidro despolido” e diminuição da espessura alveolar, sugere DVOP. Achados adicionais podem incluir adenopatia e derrame pleural. A TACAR com contraste da AP é importante quando existe evidência de TEPC, que possa ser eventualmente intervencionada cirurgicamente, apesar da sua menor sensibilidade e especificidade comparativamente à cintigrafia de ventilação-perfusão. A TACAR permite identificar os achados típicos do TEPC, com a obstrução completa, de forma emaranhada ou em bandas e irregularidades da camada íntima. O método da angiografia digital, pode ajudar a definir as artérias colaterais das artérias brônquicas. A angiografia pulmonar tradicional continua a ser utilizada, em diversos centros, para identificar doentes que beneficiem de correção cirúrgica do TEP. É sobretudo útil, na identificação de vasculites e malformações arteriovenosas. Pode ser realizada com segurança em doentes com HP grave, seleccionando contrastes indicados e realizando injeções selectivas. [4-5-9]

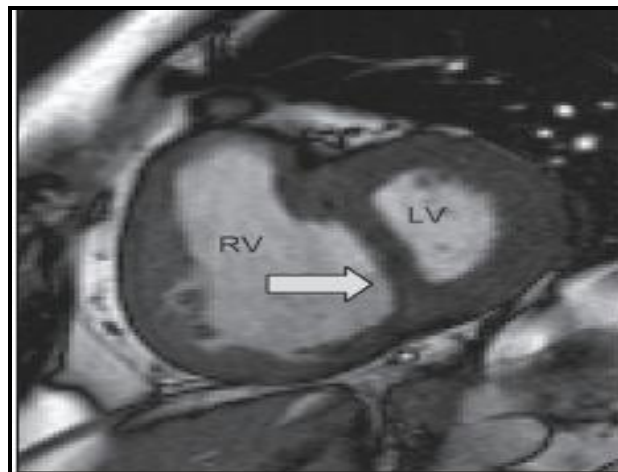


**Fig.9** – TAC com contraste obtido em doente com HP severa: As cavidades direitas estão dilatadas; RV – Right Ventricle (Ventriculo Direito); RA – Right Atrium (Auricula Direita); LV – Left Ventricle (Ventriculo Esquerdo);

*(Adaptado de Imaging the Right Ventricular in Pulmonary Hypertension, Sep 2009)*

#### 2.6.2.8 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR CARDÍACA

A imagem da Ressonância Magnética Nuclear Cardíaca (RMNC) permite determinar com precisão as dimensões, a morfologia, a função e a massa do VD. Permite uma avaliação não invasiva do volume sistólico, débito cardíaco e distensibilidade da AP. A imagem seriada permite avaliar hemodinamicamente o coração direito e apresenta valor prognóstico importante. <sup>[4-5-9]</sup>



**Fig.10** – Imagem de RMNC curto eixo adquirida no início da diástole em doente com HP; O VD está dilatado, hipertrofiado e trabeculado, encontrando-se o septo interventricular (SIV) deslocado em direcção ao ventrículo esquerdo, nesta fase do ciclo cardíaco.

*(Adaptado de: Imaging the Right Ventricular in Pulmonary Hypertension, Sep 2009)*

### **2.6.2.9 ECOGRAFIA ABDOMINAL**

A cirrose hepática e a Hipertensão Portal podem ser pesquisadas com ecografia abdominal. Ao associar a injeção de contraste, quando indicado, pode-se melhorar a acuidade diagnóstica. A hipertensão portal pode ser confirmada ou excluída, através de CCD, avaliando-se o gradiente entre a pressão da veia hepática livre e ocluída pelo cateter que se denomina gradiente transhepático. [4-5-9]

### **2.6.2.10 ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO**

A ecocardiografia transtorácica (ETT) é um exame cardiológico de primeira linha, de natureza não invasiva, capaz de estimar a pressão sistólica da AP, indicando, mas não comprovando definitivamente a existência de HP. Nas últimas décadas, verificou-se uma evolução tecnológica substancial em alguns dos métodos de imagem, que permitem a visualização da estrutura cardíaca e/ou o cálculo da pressão na AP. Tendo em conta que a HP apenas se manifesta quando a doença vascular pulmonar se encontra avançada, elevações ligeiras da PAP, podem reflectir danos difusos e extensos a nível vascular. As alterações na função do VD e da respectiva estrutura ocorrem já numa fase tardia da doença. O valor estimado da PSAP pode ser impreciso, quando posteriormente relacionado com os valores obtidos no CCD. A ecocardiografia gera numerosos índices prognósticos, entre os quais, através da análise multivariada, se identificaram os melhores predictores de sobrevivência. Os parâmetros prognósticos ainda só foram validados em estudos com um limitado número de doentes. No entanto, é possível avaliar a dimensão da AD e do VD, o deslocamento do SIV, a regurgitação tricúspide e a presença de derrame pericárdico, sendo este último um importante predictor de mortalidade. O índice de área da AD, índice de excentricidade do VE e o índice de *Doppler* do VD e a excursão sistólica do anel tricúspide (ESAT) poderão também ser analisados sendo importantes indicadores prognósticos. [4-5-9-12-24] (8)

---

(8) *“In patients...suspicion of PAH, Doppler Echocardiography should be performed...though it may be imprecise in determining actual pressures compared to invasive evaluation...” (Chest, 2004)*



**Fig.11** – Imagem à esquerda – Ecocardiograma 2D (Apical 4C) – Visualiza-se dilatação das cavidades direitas; [RV- Right Ventricle (Ventrículo Direito); LV- Left Ventricle (Ventrículo Esquerdo); RA- Right Atrium (Aurícula Direita); LA- Left Atrium (Aurícula Esquerda)]  
 Imagem à direita – Estimação por Doppler a PSAP. O pico da velocidade da RT é de 4,8 m/s que equivale a uma PSAP de 92 mmHg (somado com a pressão da AD) – HP severa  
 (Adaptado de: *Imaging the Right Ventricular in Pulmonary Hypertension, Sep 2009*)

Alguns estudos propõem a ecocardiografia por rotina para indivíduos assintomáticos com HP, desde de que a incidência da doença seja baixa e a análise *bayesiana* estabeleça um elevado número de falsos positivos. [24]

### 2.6.2.11 TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO

Nos doentes com suspeita de HP, o Teste de Marcha dos 6 minutos (TM6M) permite avaliar a capacidade de exercício, reflectindo as actividades da rotina diária. É um método fácil de aplicar e reproduzível. A ergometria cardiorespiratória e a prova de esforço em tapete rolante são igualmente metodologias válidas para esta avaliação. O resultado do teste de marcha é importante, no que diz respeito à avaliação do benefício de algumas opções terapêuticas. Para que possam ser realizadas comparações entre grupos de doentes e até mesmo aferir a evolução do mesmo doente, deve ser realizado, segundo um protocolo padronizado. O valor prognóstico do teste de marcha tem sido alvo de diversas argumentações. Em alguns estudos, a mesma é referida como factor independente e predictor de sobrevivência. Os indivíduos, em estadios avançados da doença são incapazes de realizar estes testes. Os valores de base do teste correlacionam-se com parâmetros como a classe funcional, parâmetros hemodinâmicos e sobrevida destes indivíduos. O valor prognóstico predictivo deste teste baseia-se na distância máxima percorrida e não no seu aumento. Um teste de marcha inferior ou igual a 250

metros antes do início do tratamento ou inferior a 380 metros depois de 3 meses de tratamento indica pior prognóstico. A sensibilidade do teste está diminuída quando atinge distâncias superiores a 450 metros, tendo menor utilidade nestas situações que englobam os doentes em classe funcional I e II. Neste contexto recomenda-se uma avaliação por prova de esforço cardiopulmonar tendo em conta que um valor de  $VO_2$  máximo menor que 10,4 ml/kg/min é indicador de pior prognóstico. Para além da distância percorrida, o teste deve incluir o registo da frequência cardíaca, saturações de oxigénio mínimas e máximas, bem com o estado de fadiga e dispneia antes e depois da realização do teste, com base nas escalas de *Borg*. Os respectivos resultados devem ser interpretados de acordo com os valores teóricos para os indivíduos, tendo como base a idade, peso e altura. <sup>[3-4-5-41]</sup> (9)

### **2.6.3 AVALIAÇÃO INVASIVA**

#### **2.6.3.1 AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA**

A avaliação hemodinâmica invasiva tem a sua importância predictiva no prognóstico da HP. O CCD é imprescindível para a confirmação do diagnóstico, para avaliar o perfil hemodinâmico e para a realização do TVRA. Contudo a sua utilidade depende da correcta validação e interpretação. <sup>[3-4-5-6-42]</sup>

Foram identificadas, no estudo NIH, variáveis que aumentavam o risco de morte; tais como a PAPm, PADm e o índice cardíaco (IC) diminuído. Estão sugeridos na literatura, em estudos de menor dimensão, que a diminuição da saturação venosa mista de oxigénio e o aumento da frequência cardíaca são importantes indicadores prognósticos. Outros parâmetros hemodinâmicos em repouso são igualmente indicadores prognósticos, tais como a saturação da AP, RVP e a resposta ao TVRA. A pressão sistólica na AP é também, indicadora prognóstica, embora menos fiável, uma vez que, a mesma pode diminuir, com a progressão da doença, devido à falência do VD. Estudos sugerem que a diminuição da saturação de  $O_2$ , da pressão arterial e aumento da frequência cardíaca (FC) apresentam pior prognóstico. A PADm, o IC e PAPm estão englobadas na equação prognóstica, embora seja desconhecido qual o impacto da sua aplicação na prática clínica. Na realização do CCD devem ser registados todos os

---

(9) “The 6 min walk distance...is affected by a multitude of factors including age, gender, height, and weight” (*Chest*, 2007)

parâmetros referidos. O débito cardíaco pode ser avaliado por termodiluição (TD), quando não existe RT severa ou *shunt* e deve ser considerado um valor médio em 3 medições. O método de *Fick* é obrigatório quando se documenta evidência de *shunt*. Sem um correcto e fiável cálculo do débito cardíaco, os restantes cálculos e a interpretação do TVRA estão comprometidos. Oximetrias na veia cava superior (VCS), veia cava inferior (VCI), AP, AD, VD e aorta (AO) devem ser obrigatoriamente recolhidas. O cálculo da RVP é determinado indirectamente com base no registo de pressões e oximetrias recolhidas durante o CCD. Registrar correctamente as pressões em todas as cavidades consideradas de interesse é fundamental, assim como o registo correcto da pressão do CP, que deve ser registada no final da expiração num ciclo respiratório normal, pois permite-nos fazer o diagnóstico diferencial da HP devido a doença do coração esquerdo. Quando a determinação da pressão do CP não é possível, é necessária a realização de um cateterismo cardíaco esquerdo de modo a registar a pressão telediastólica do VE. Em caso de dúvida sobre se estamos no CP, deve colher-se sangue pelo orifício terminal do cateter *Swan-Ganz*, para confirmar através da oximetria. [3-4-5-6-42]

A angiografia coronária está indicada quando se encontram documentados história clínica e factores de risco para doença coronária ou quando se pondera possível cirurgia. O TVRA deve ser idealmente realizado a todos os doentes com HAP durante o seu primeiro CCD. Os agentes vasodilatadores utilizados no teste devem apresentar curto tempo de semi-vida, serem seguros e selectivos para a circulação pulmonar, fáceis de administrar por via endovenosa ou inalatória e com efeitos sistémicos reduzidos. São exemplos recomendados o epoprostenol, a adenosina ou o óxido nítrico inalado. O teste deve ser evitado quando se prevêem complicações. O TVRA é aconselhável em indivíduos do grupo 1, nas formas de HAPI e HAPF, embora também possa ser aplicado a outras etiologias englobadas no grupo 1, como DTC e VIH, com resultados menos conhecidos e estudados. A aplicação do teste ao grupo 2 é controversa, pois não existe evidência científica que demonstre o seu benefício. Os grupos 3, 4 e 5 não estão recomendados para a realização do teste, que é mesmo contra-indicada na DVOP e na hemangiomatose pulmonar (grupo 1'). [3-4-5-6-42]

A positividade do teste é considerada quando existe redução da PAPm maior ou igual a 10 mmHg, registando-se um valor absoluto inferior ou igual a 40 mmHg com aumento ou manutenção simultânea do valor de débito cardíaco. Estima-se que apenas 10% dos

indivíduos sejam respondedores ao teste, e deste grupo apenas metade irá ser respondedor à terapêutica específica com bloqueadores dos canais de cálcio. Esta terapêutica não deve ser administrada empiricamente a doentes com HAP, sem ter sido realizado previamente o TVRA. Os verdadeiros respondedores apresentam um excelente prognóstico, referenciando-se num estudo uma taxa de sobrevivência de 95% a 5 anos. Embora o TVRA tenha como objectivo identificar o grupo de doentes que beneficiam de terapêutica farmacológica específica, o seu resultado apresenta implicações prognósticas, dividindo os doentes em 3 grupos. [3-4-5-6-4-43]

- Respondedores – São considerados, indivíduos respondedores, todos aqueles, em que se documente, uma diminuição na pressão média da AP superior a 50%, para valores inferiores a 40 mmHg e sem diminuição do IC.
- Respondedores Parciais – Estes indivíduos apresentam uma diminuição na pressão média da AP entre 20 e 50%.
- Não respondedores – Os não respondedores, após o TVRA, diminuem a sua pressão média da AP menos de 20% em relação ao valor basal. (10)

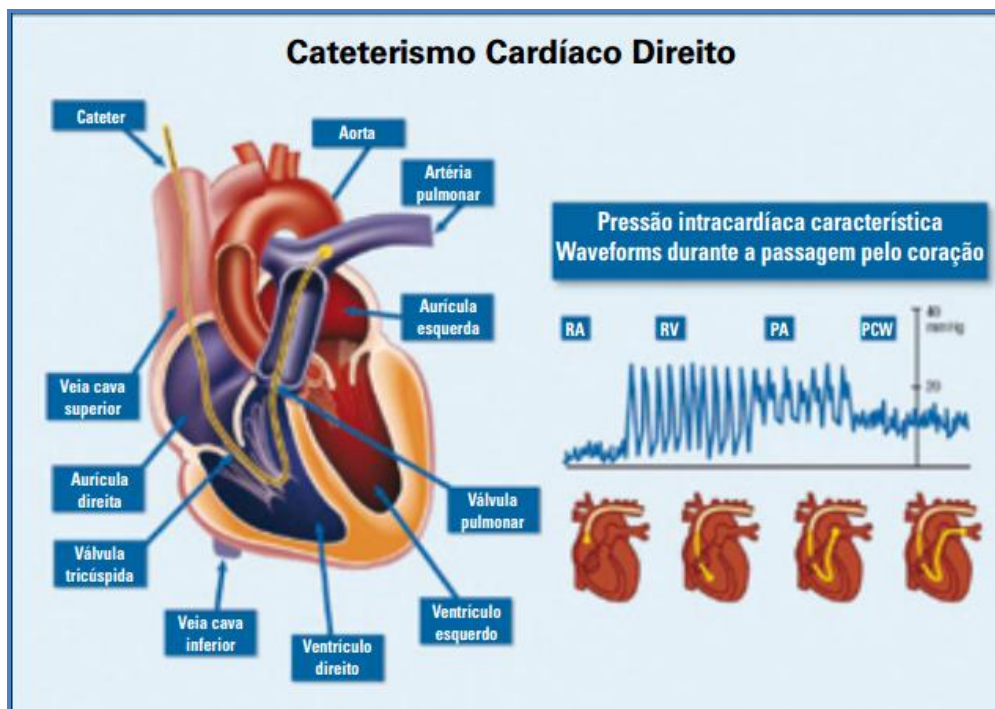
Na realização do teste, quando indicado é necessária especial atenção em doentes com Insuficiência Cardíaca secundária a doença do coração esquerdo ou DVOP. O teste pode induzir edema agudo do pulmão (EAP), nestes doentes. [3-4-5-6-42]

Não existe uma regra ou consenso universal no que diz respeito à realização seriada do CCD. Alguns centros realizam-no 1 vez por ano, outros quando consideram uma alteração ao tratamento, outros a cada 3-6 meses após o início de um novo tratamento de forma a assegurar que os parâmetros hemodinâmicos se encontram no intervalo desejado. Os parâmetros mais relevantes são o débito cardíaco (DC), a PADm e saturação venosa mista de oxigénio, uma vez que reflectem a função do VD. A avaliação de todos os parâmetros hemodinâmicos é realizada em repouso o que pode não reflectir totalmente a extensão do compromisso hemodinâmico. Este procedimento realizado em esforço é difícil de executar e não existe consenso na sua interpretação. [3-4-5-6-42]

---

(10) “...the main purpose of acute vasodilator testing is identifying that “privileged” group of patients that might respond to oral calcium-channel blockers, the result of...have prognostic implications.” (Chest, 2004)

O CCD quando associado à angiografia pulmonar é um procedimento invasivo que pode ser realizado seguramente em centros especializados e por operadores experientes, tendo em conta um contexto de HP severa e insuficiência cardíaca direita (ICD). Com base em estudos prospectivos e retrospectivos as complicações associadas ao CCD, foram idênticas, apresentam taxas de morbilidade e mortalidade de 1,1 e 0,055% respectivamente. A complicação mais frequente relaciona-se com o acesso venoso (hematoma), embora possam surgir outras complicações tais como, pneumotórax, arritmias e hipotensão secundárias aos agentes vasodilatadores. A maioria das complicações referidas apresenta uma gravidade relativa, e são resolvidas no tempo do procedimento. [3-4-5-6-42]



**Fig.12-** Esquema Representativo do Cateterismo Cardíaco Direito

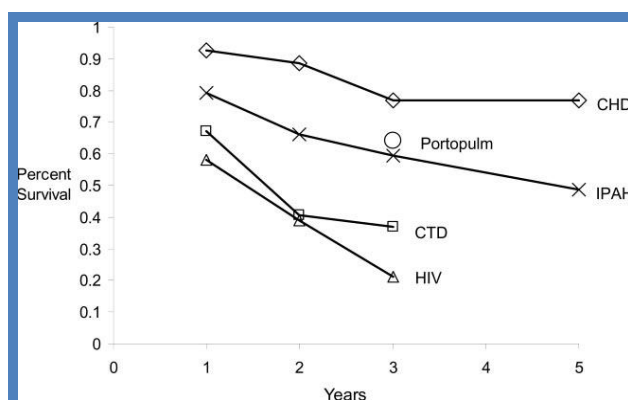
(Adaptado de: *Hipertensão Arterial Pulmonar, Actelion*)

Embora exista uma diversidade de ferramentas diagnósticas, estas apresentam importantes limitações. Desta forma, torna-se fundamental, o desenvolvimento de outras metodologias de detecção precoce, o que vai requerer a identificação e validação de biomarcadores ou de outros testes, capazes de facultar informação do processo intrínseco vascular, num estadio pré-sintomático ou oligossintomático. [24]

## 2.7. OUTROS INDICADORES PROGNÓSTICOS

### 2.7.1 SOBREVIVÊNCIA COM BASE NA ETIOLOGIA

Embora as curvas de sobrevivência estejam bem definidas para a HAPI, é importante referenciar, uma vez mais, que a etiologia da HP influencia determinantemente a sua evolução clínica. Estudos sugerem que o prognóstico dos doentes com HP, associado à Esclerose Sistémica, é mais desfavorável do que o dos doentes com HAPI. A HP correlacionada com DTC apresenta um pior prognóstico que HAPI, mesmo quando os doentes realizam o mesmo tipo de terapêutica farmacológica específica. Não existem estudos que correlacionem directamente as taxas de mortalidade da HP com a etiologia das DCC, mas as observações realizadas sugerem um melhor prognóstico que noutros grupos. O pior prognóstico da doença relaciona-se com a etiologia DVOP e Hemangiomatose Capilar Pulmonar, devido à inexistência de terapêutica eficaz. Estes doentes devem ser referenciados para transplante pulmonar. [4-25-17]



**Fig.13** – Gráfico representativo da Taxa de Sobrevivência vs Etiologia

(Adaptado de: ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension)

### 2.7.2 FACTORES DEMOGRÁFICOS

Os estudos existentes apresentam resultados inconsistentes, no que diz respeito às variáveis demográficas. Com base no registo do NIH, que foi o primeiro estudo em larga escala que analisou os factores prognósticos da HAPI, a idade, género e tempo de início dos sintomas da doença são considerados factores prognósticos. Idades extremas, como inferiores a 14 e superiores a 65 anos, apresentam pior prognóstico. O género é uma variável prognóstica importante, associando-se o género feminino a um maior tempo de sobrevivência. [4-25-17]

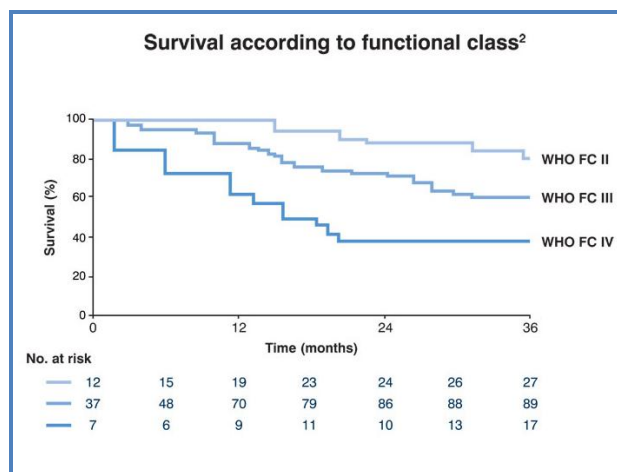
### 2.7.3 CLASSE FUNCIONAL (NYHA-OMS 1998)

A HP deve ser bem caracterizada, do ponto de vista funcional, tendo em conta a sintomatologia e respectiva incapacidade. Esta estratificação funcional foi adoptada com base na classificação da *New York Heart Association* (NYHA), para a insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Múltiplos estudos comprovaram a importância prognóstica da classe funcional, sendo esta também determinante para a orientação terapêutica. Num estudo já referido, realizado entre 1981-1985 pelo NIH, incluindo doentes com HAPI ou HAPF, o risco de morte apresentava-se mais elevado, nos doentes em classes funcionais III e IV do que em classe I e II, com uma esperança média de vida de 6 meses para a classe IV, 2,5 e 6 anos para as classes III e IV respectivamente. A classe funcional não é só um importante predictor de prognóstico, quando a doença é detectada, mas também durante o tratamento, existindo, uma interpretação prognóstica dual. Neste último contexto, a mortalidade é mais elevada em indivíduos que permanecem em classe III e IV, após terapêutica farmacológica específica, do que aqueles que regridem a sua sintomatologia, alterando a sua classe funcional para I ou II. Para os doentes é importante existir uma escala, em que podem identificar a sua condição clínica, anulando a variabilidade inter-observador. Desta forma, a avaliação da classe funcional, é um válido indicador de sobrevivência. [3-4-5-6-24-25]

9: Classificação funcional da hipertensão pulmonar, baseada na classificação funcional da NYHA, modificada de acordo com a OMS 1998	
<b>Classe I</b>	Doentes com hipertensão pulmonar mas sem limitação da actividade física daí resultante. A actividade física normal não causa dispneia ou cansaço, dor torácica ou síncope.
<b>Classe II</b>	Doentes com hipertensão pulmonar com limitação ligeira da actividade física. Sem sintomas em repouso. A actividade física normal causa dispneia ou cansaço, dor torácica ou síncope.
<b>Classe III</b>	Doentes com hipertensão pulmonar que causa uma marcada limitação da actividade física. Sem sintomas em repouso. Uma actividade física inferior à normal causa dispneia, cansaço, dor torácica ou síncope desproporcionados
<b>Classe IV</b>	Doentes com hipertensão pulmonar incapazes de efectuar qualquer actividade física sem sintomas. Estes doentes manifestam sinais de insuficiência cardíaca direita. A dispneia e/ou cansaço podem estar presentes em repouso. Os sintomas são agravados com qualquer actividade física.

**Fig.14** – Classificação Funcional da HP (NYHA), OMS 1998

(Adaptado de: ESC 2009 Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension)



**Fig.15** – Taxa de Sobrevivência vs Classe Funcional

(Adaptado: *Survival in patients with idiopathic, familial and anorexigen associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Circulation 2010*)

## 2.8 EQUAÇÃO PROGNÓSTICA

Com base na equação prognóstica  $A(x, Y, Z) = (0,007325x) + (0,0526y) + (0,3275z)$  onde  $x$  é o valor da pressão média da AP,  $y$  a pressão média da AD e  $z$  o índice cardíaco, podemos estimar a probabilidade de sobrevivência destes doentes por anos. A mesma ao primeiro ano é de  $P(1) 0,75$ , ao segundo ano de  $P(2) 0,65$  e ao terceiro de  $P(3) 0,55$ . Esta ferramenta prognóstica pode actualmente subestimar a sobrevivência dos doentes devido a terapêutica farmacológica específica. Esta limitação pode ser diminuída com avaliações hemodinâmicas seriadas. <sup>[14]</sup>

O objectivo dos diversos estudos realizados em doentes com HP é a avaliação do prognóstico, orientação da decisão terapêutica e identificação dos preditores de sobrevida, de curta e longa duração, tendo em conta o tratamento e os indicadores prognósticos. Os desenvolvimentos deste algoritmo quantitativo para avaliar a sobrevida em doentes com HP com base em estudos retrospectivos já foram publicados. O objectivo principal nesta fase é o de validar a equação em indivíduos aos quais foi diagnosticada recentemente HP e desenvolver um possível *score* de risco que permita realizar uma estratificação adequada. A estratificação de risco pressupõe uma correcta interpretação e avaliação regular dos doentes e deve ser centrado nas variáveis que contribuem para o prognóstico. As decisões de tratamento devem ser baseadas na sintomatologia e nos resultados de todos exames realizados. Nem todos estes indicadores deverão ser avaliados a cada seguimento clínico. Existem doentes que

cl clinicamente se encontram em estadios intermédios de prognóstico, o que implica que a sua estratificação de risco e avaliação se tornam mais difíceis. Nestes casos específicos, factores como a idade, etiologia da doença e comorbilidades devem ser consideradas.<sup>[14]</sup>

Criteria	Points
WHO Group I Subgroup	+1
Demographics & Comorbidities	+1
NYHA/WHO Functional Class	-2
Vital Signs	+1
6-Minute Walk Test	-1
BNP	-2
Echocardiogram	+1
Pulmonary Function Test	-1
Right Heart Catheterization	+1
<b>SUM OF ABOVE</b>	<b>6</b>
<b>= RISK SCORE</b>	<b>6</b>

**Fig.16** – Imagem do formulário do cálculo de risco na HP (Score REVEAL)

(Adaptado de: *the REVEAL Registry Risk Score Calculator in Patients Newly Diagnosed with Pulmonary Arterial Hypertension, Chest 2012*)

## 2.9 TRATAMENTO

À luz do conhecimento científico actual, não existe cura para a HP, excepto no que se refere à HPTEC. <sup>[44-45]</sup> (11)

O tratamento, nestes doentes, tem como objectivo primordial a melhoria da sintomatologia, aumento da capacidade de esforço da qualidade e esperança de vida. Os tratamentos existentes, neste contexto, dividem-se em cirúrgicos ou não cirúrgicos/farmacológicos. As opções cirúrgicas estão limitadas ao transplante pulmonar, tromboendartectomia pulmonar e septostomia auricular. Todas estas técnicas devem ser realizadas em centros de referência com experiência. Medidas gerais adicionais ajudam a cumprir os objectivos supramencionados. A HAPI é a forma de HP, onde, mais e importantes avanços no conhecimento e tratamento têm sido alcançados na última década. Com o passar do tempo, as opções terapêuticas para este grupo de doentes, são cada vez mais abrangentes, embora a questão de como otimizar a terapêutica, seja sempre um debate dinâmico e constante. A terapêutica farmacológica, na HAP, é direccionada para a pressão da artéria pulmonar e para as resistências vasculares pulmonares. Antes da administração de qualquer fármaco novo, deve ser realizada uma avaliação hemodinâmica e um TVRA quando indicado. Ainda no contexto do tratamento farmacológico, actualmente as recomendações baseiam-se nos resultados das investigações da última década sobre a fisiopatologia da doença. Fármacos específicos para esta patologia foram amplamente estudados e com base nas recomendações internacionais consideram-se 3 distintos grupos: os antagonistas dos receptores da endotelina, os inibidores da 5-fosfodiesterase e os análogos da prostaciclina. <sup>[3-4-5-6-44-46-47-48]</sup> (12)

---

(11) *“Chronic tromboembolic pulmonary hypertension... it is the only curable form of the disease” (NEJM, 2008)*

(12) *“Medical therapy for pulmonary arterial hypertension is targeted directly toward the increased pulmonary artery pressures and high pulmonary vascular resistance” (Chest, 2007)*

### **3. METODOLOGIA**

Com base no que foi exposto no enquadramento teórico acerca da HP e nos objectivos inicialmente traçados, delineou-se a presente metodologia que irá ser explicitada nos subcapítulos seguintes. (13)

#### **3.1 OBJECTIVOS**

##### **3.1.1 OBJECTIVO PRINCIPAL**

- Correlacionar os parâmetros hemodinâmicos obtidos no CCD com a evolução clínica dos doentes, até ao evento adverso simples “Morte”;

##### **3.1.2 OBJECTIVOS ESPECÍFICOS**

- Correlacionar as variáveis prognósticas bioquímicas (Acido Úrico e NT-proBNP) com a evolução clínica dos doentes, até à ocorrência do evento adverso simples “Morte”;
- Correlacionar a variável classe funcional, com a evolução clínica dos doentes, até à ocorrência do evento adverso simples “Morte”;
- Correlacionar o perfil de risco vascular pulmonar, com a evolução clínica dos doentes, até à ocorrência do evento adverso simples “Morte”;
- Correlacionar variáveis demográficas (género) com a evolução clínica dos doentes, até à ocorrência do evento adverso simples “Morte”;

#### **3.2 MÉTODO DE ABORDAGEM**

Tendo em conta, a natureza da presente investigação e seus objectivos gerais e específicos, o método de abordagem seleccionado é o quantitativo. No método quantitativo, existe uma fase processual de colheita de dados observáveis, quantificáveis e objectivos, de forma ordenada e sistematizada, organizado por etapas, desenvolvendo e validando conceitos com objectivo de generalizar os resultados. <sup>[49-50-51]</sup>

---

(13) “... a metodologia, para que possa empenhar a sua função capazmente, deve procurar a solução adequada para a análise do problema em questão e não de um problema qualquer, o que implica que se ajuste aos conteúdos e aos objectivos propostos ...” (Dias, 1999)

### **3.3 TIPOLOGIA DO ESTUDO**

Em contexto de tipologia de estudo, classifica-se num estudo do tipo retrospectivo, descritivo - correlacional, tendo em conta que se investigou e descreveu a existência de relações entre as variáveis em análise. <sup>[49-50-51]</sup> (14)

### **3.4 POPULAÇÃO**

A população a estudar na presente investigação, engloba todos os doentes em ambulatório ou em regime de internamento, que realizaram Cateterismo Cardíaco Direito, na Unidade de Cardiologia de Intervenção, do Serviço de Cardiologia - Joaquim Oliveira do Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN) - Hospital de Santa Maria (HSM), com diagnóstico ou suspeita de HP.

#### **3.4.1 POPULAÇÃO-ALVO**

Os critérios de inclusão e exclusão definidos no presente estudo, que definem a população-alvo são os seguintes:

##### **3.4.1.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

- Todos os indivíduos que realizaram Cateterismo Cardíaco Direito, em regime ambulatório ou de internamento, na Unidade de Cardiologia de Intervenção - do Serviço de Cardiologia - Joaquim Oliveira do CHLN - HSM, com diagnóstico ou suspeita de HP. O período de tempo considerado é entre **01 de Janeiro de 2008 a 30 de Março de 2012**.

##### **3.4.1.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

- Todos os indivíduos que realizaram CCD, que não cumpriram os critérios hemodinâmicos definidos para a doença;
- Todos os indivíduos que não cumpriram os critérios de inclusão definidos;

---

<sup>(14)</sup> “Num estudo descritivo - correlacional, o investigador explora e determina a existência de relações entre variáveis com vista a descrever essas relações” (Fortin, 2003)

### 3.5 DIMENSÕES, CATEGORIAS E VARIÁVEIS

Do ponto de vista metodológico, foram definidas 5 dimensões, que se dividem em 8 categorias, sendo estas, constituídas por 52 variáveis. A selecção das dimensões, categorias e variáveis, consubstanciou-se na evidência clínica e científica, aferidas no processo de revisão da literatura, em contexto da temática em questão. (Anexo I) <sup>[49-50-51]</sup>

### 3.6 INSTRUMENTO DE RECOLHA DE DADOS

O instrumento de recolha de dados seleccionado para a presente investigação, de acordo com os objectivos gerais e específicos foi, uma base de dados, elaborada em formato informático, através do programa, SPSS<sup>®</sup> versão 20.0. O respectivo preenchimento, foi efectuado pelo mestrando, após consulta de informação em formato digital com base nas plataformas informáticas, *Cardibase*<sup>®</sup>, o *GLINT*<sup>®</sup> e no *site* do CHLN-HSM, com recurso à aplicação *webanalises*<sup>®</sup>. O recurso adicional à proposta clínica para CCD, também foi considerada, para a recolha de dados e respectivo complemento, no preenchimento da base de dados. Os dados consultados quer de forma manual ou informática, contêm informação de carácter demográfico, clínico, hemodinâmico e farmacológico, indispensáveis ao preenchimento da base de dados do estudo. Mais especificamente, o preenchimento das diversas dimensões, categorias e variáveis foi realizado de acordo com a seguinte descrição:

Para o preenchimento das dimensões – **Caracterização da População – Factores de Risco da População e Caracterização Clínica**, englobando as respectivas categorias e variáveis, foi consultado o relatório em papel, relativamente ao procedimento de sala (CCD) e a proposta clínica, elaborada pelo clínico responsável e requerente do exame invasivo. De forma a colmatar a ausência de informação necessária à investigação, por não estar disponível nos recursos previamente referidos, foi consultado o *site* do CHLN-HSM, mais especificamente a aplicação *webanalises*<sup>®</sup>, na qual, foi possível visualizar os valores analíticos dos marcadores bioquímicos em estudo. O critério utilizado foi, a maior proximidade cronológica, não tendo sido considerados valores, que excederam previamente ou posteriormente 1 mês da data do CCD.

Na dimensão - **Procedimento CCD** -, todas as variáveis em estudo, foram consultadas no relatório em formato de papel relativamente ao procedimento de sala (CCD) e nas respectivas curvas de pressão e resultados informáticos, que derivam do procedimento.

Na recolha de dados da dimensão - **Evolução Clínica** - tendo em conta as suas categorias, e o evento adverso simples “**Morte**”, foi consultado o programa informático GLINT<sup>®</sup> e do Instituto de Gestão Informática e Financeira da Saúde (IGIF).

Devido à impossibilidade, de obter informações, com base no recurso referido, sempre que se justificou, foram efectuados contactos telefónicos.

### 3.7 TRATAMENTO DE DADOS

Finalizada a recolha dos dados, segue-se o seu tratamento estatístico, de forma a tornar possível a sua apresentação, interpretação, discussão e proceder às respectivas conclusões. O tratamento estatístico, assenta na Estatística Descritiva com as respectivas tabelas de frequências absolutas (n), relativas (%) e gráficos, no que respeita às variáveis qualitativas. As medidas de localização central (media, desvio padrão, mediana, máximos e mínimos) são aplicadas nas variáveis quantitativas. <sup>[51-52-53-54]</sup> A Inferência Estatística, com os respectivos testes, foram igualmente considerados e realizados, como se especifica de seguida. O tratamento estatístico, com base nos dados recolhidos, foi efectuado, para duas caudas (bilaterais) com recurso ao *software* informático, SPSS<sup>®</sup> versão 20.0. O intervalo de confiança considerado foi de 95% ( $p < 0,05$ ). <sup>[51-52-53-54]</sup>

A associação entre duas variáveis qualitativas foi estudada utilizando o teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ). Sempre que este foi não aplicável na avaliação da associação de duas variáveis binárias, o teste exacto de *Fisher* foi utilizado. Para cada momento temporal avaliado, a comparação entre o grupo de indivíduos sem evento morte e o grupo de indivíduos com evento morte, face aos parâmetros hemodinâmicos, laboratoriais e clínicos, foi efectuada através do teste não paramétrico de *Mann-Whitney*. <sup>[51-52-53-54]</sup>

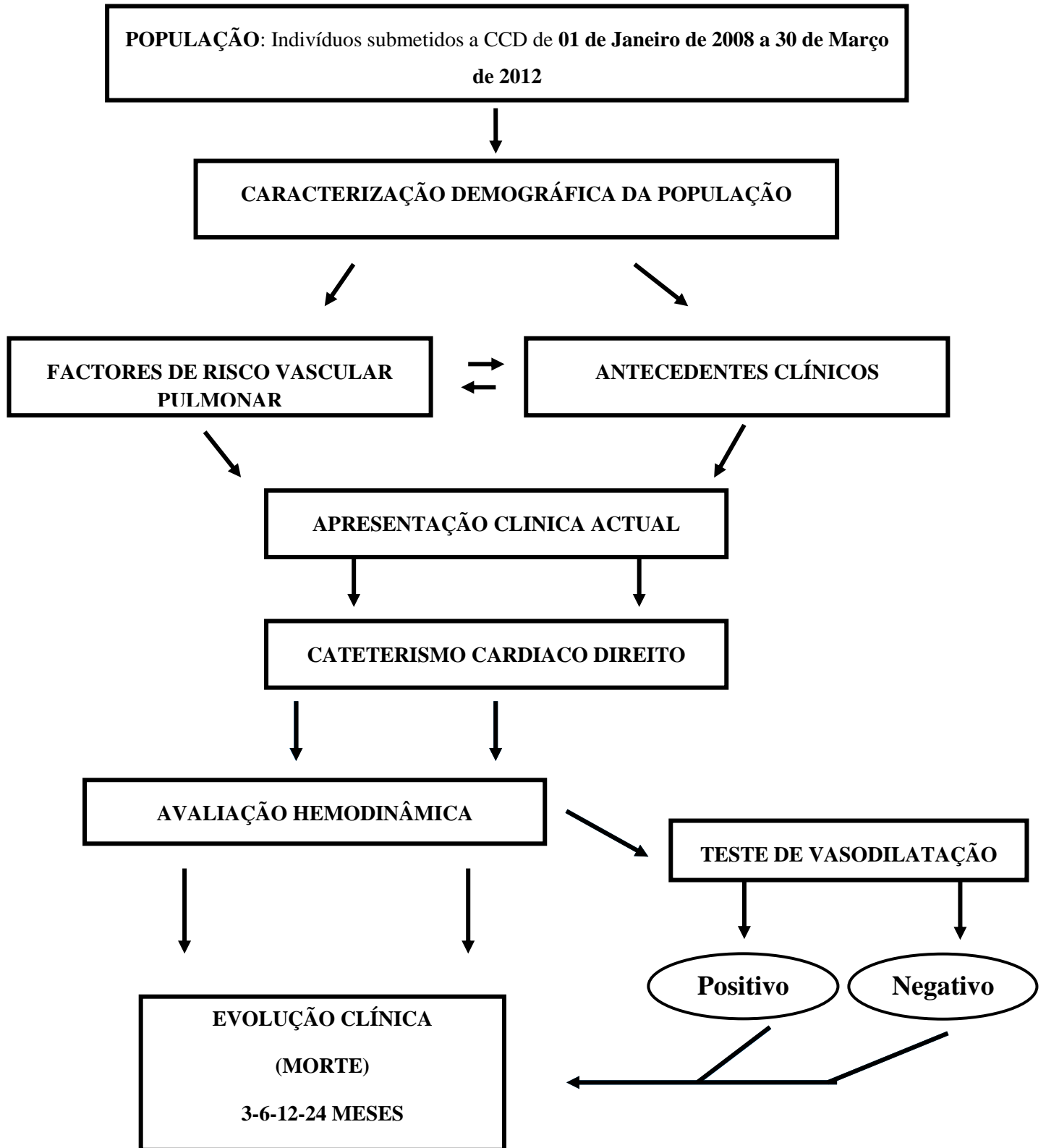
A análise de correlação entre duas variáveis quantitativas (parâmetros hemodinâmicos e laboratoriais) ou qualitativas ordinais (classe funcional *NYHA-OMS* 1998) foi efectuada através do coeficiente de correlação não paramétrico de *Spearman* (Sp). Foi realizada análise de regressão logística univariada (endpoint: evento adverso simples - morte) para cada variável que tenha mostrado tendência de associação ao evento morte ( $p < 0,15$ ) teste de *Mann-Whitney*, teste do qui-quadrado ou teste exacto de *Fisher*), ou que estivesse estabelecida como variável clinicamente relevante para este *endpoint*. Todas as variáveis com  $p < 0,10$  (teste de *Wald*) na análise de regressão logística univariada, e que não estivessem fortemente associadas entre si ( $p < 0,05$ ;  $Sp > 0,70$ ) foram incluídas

num modelo inicial multivariado de regressão logística. Das variáveis fortemente correlacionadas entre si, como definido em cima, foi escolhida para entrar no modelo multivariado inicial, aquela com maior significado clínico, ou em caso de importância semelhante, com maior tamanho de efeito (*Odds Ratio* estimados no modelo de regressão logística univariada). Para obtenção de um modelo final de regressão logística multivariada foi aplicado um método de introdução de variáveis *Stepwise (backward)*. A acuidade e precisão do modelo final encontrado foram avaliadas através de curvas ROC e seus intervalos de confiança a 95% (IC 95%), baseadas nas probabilidades previstas de ocorrência do evento morte, pelo modelo. Foi efectuada a tentativa de encontrar factores de prognóstico do evento morte através de regressões de *Cox*. Os critérios de obtenção do modelo final de regressão de *Cox* para cada momento temporal foram semelhantes aos critérios seguidos para a obtenção dos modelos finais de regressão logística, anteriormente descritos. Foram efectuadas comparações de curvas de sobrevivência de *Kaplan-Meier* envolvendo as categorias de variáveis qualitativas ou quantitativas ordinais. As variáveis quantitativas com relevância clínica para o trabalho foram codificadas com base na referência de um valor inferior, igual ou acima da sua mediana, ou com base num valor referenciado na literatura. Estes dois grupos foram posteriormente comparados relativamente às suas curvas de sobrevivência. O teste estatístico utilizado para avaliar a possibilidade de diferenças estatisticamente significativas entre curvas de sobrevivência, foi o teste de *Log-Rank*.<sup>[51-52-53-54]</sup>

Os resultados da análise estatística foram organizados sob a forma de tabelas e gráficos de forma a facilitar a sua visualização, interpretação e discussão no seguinte capítulo (Anexo II).

### 3.8 DESENHO DO ESTUDO

Fig.17 - Desenho do Estudo da presente investigação:



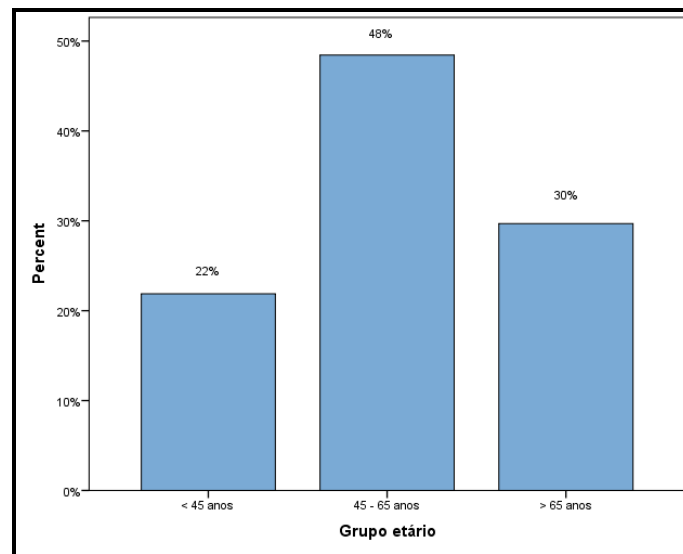
### **3.9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E LEGAIS**

Na realização de um estudo de investigação é imprescindível por parte do investigador reger-se por princípios éticos e legais. A presente investigação foi realizada com consentimento do Director de Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria – Dr. António Nunes Diogo (Anexo III). O estudo foi igualmente submetido à Comissão de Ética da mesma Instituição, presidida pelo Professor Doutor J. Lobo Antunes, tendo obtido um parecer favorável à sua realização (Anexo IV-V-VI). Um investigador, perante a sua actividade científica de investigação, detém obrigações e responsabilidade, não só com a comunidade científica, mas igualmente, com todos os intervenientes, no processo de investigação, nomeadamente os indivíduos participantes no presente processo. Desta forma e, com base na possibilidade, que se tornou real, destes indivíduos serem contactados telefonicamente para complementar as informações necessárias à realização da investigação, foi elaborado um consentimento informado. O envolvimento neste trabalho investigacional não tem intuito de causar nestes indivíduos qualquer tipo de prejuízo, risco ou custo.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ALVO

Na presente investigação foram estudados 64 indivíduos. A presente população - alvo manifesta uma média de idades de  $56,25 \pm 15,58$  anos, sendo a idade mínima de 21 anos e máxima de 82 anos. A distribuição de género, representa-se por 19 indivíduos (29,7%) do sexo masculino e 45 (70,3%) do sexo feminino. O valor médio do índice de massa corporal é de  $27,48 \pm 5,95 \text{ Kg/m}^2$ , sendo o seu valor mínimo de  $16,23 \text{ Kg/m}^2$  e o máximo  $46,07 \text{ Kg/m}^2$ .



**Gráfico 1** – Distribuição da população-alvo por classe etária

### 4.2 PERFIL DE RISCO VASCULAR PULMONAR DA POPULAÇÃO - ALVO

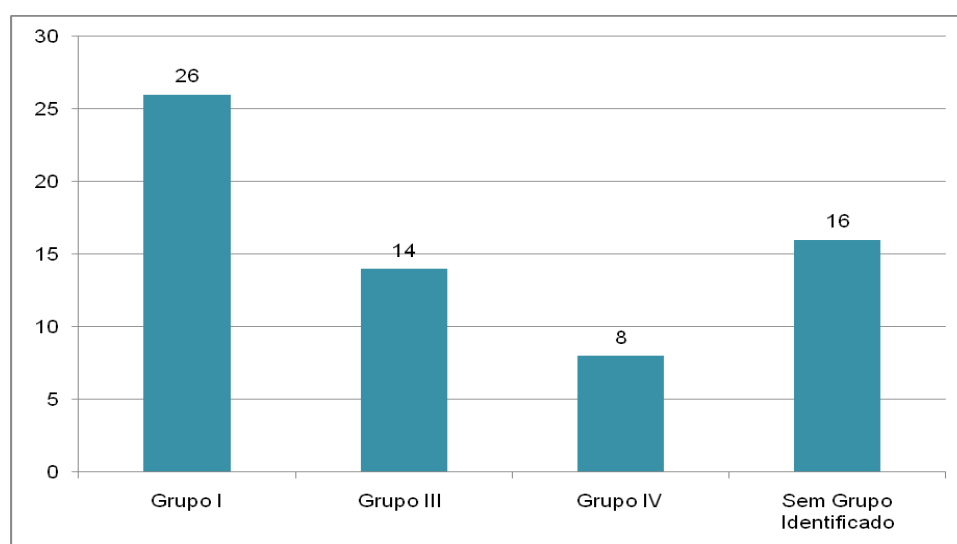
A tabela seguinte (tabela 1) representa a caracterização da população - alvo, no que diz respeito ao perfil de risco vascular pulmonar, e tendo em conta que a informação disponível em 16 (25%) indivíduos em estudo, não era rigorosa ou suficiente, optou-se por não proceder à sua classificação.

**Tabela 1-** Perfil de risco vascular pulmonar (PVRP) da população - alvo

PRVP	Total (N/%)
Hereditário/Idiopática	(1+5) 6 (9,4%)
Anemia Hemolítica Crônica	1 (1,6%)
Doenças Tecido Conjuntivo	11 (17,2%)
Doença Cardíaca Congênita	8 (12,5%)
Tromboembolismo Pulmonar	8 (12,5%)
Doença Pulmonar Crônica	14 (21,9%)
Não Identificada	16 (25%)
<b>Total</b>	<b>64 (100%)</b>

#### 4.3 DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO-ALVO POR GRUPOS

Não foi possível identificar a etiologia e respectivo grupo, em 16 (25,0%) indivíduos, por se considerar, que a informação disponível não era rigorosa ou suficiente. De acordo com a classificação clínica da HP, a presente população – alvo distribui-se da seguinte forma como ilustra o gráfico 2. No grupo 1, encontram-se 26 indivíduos, sendo 40,6 % da população - alvo em estudo. O grupo 4, engloba 8 indivíduos (12,5%). O grupo 3 inclui 14 indivíduos (21,8%).



**Gráfico 2** – Distribuição da população-alvo de acordo com a classificação clínica HP

#### 4.4 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DA POPULAÇÃO-ALVO

Este subcapítulo refere-se à caracterização clínica do conjunto de indivíduos em estudo, atendendo à categoria definida e respectivas variáveis em estudo.

##### 4.4.1 AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA (CCD)

A tabela 2, representa as variáveis avaliadas no CCD e respectivas medidas de tendência central e dispersão.

**Tabela 2** – Medidas de tendência central e dispersão dos parâmetros avaliados por CCD da população - alvo

Variável	n=64	(média ± dp)	Mínimo	Mediana	Máximo
Frequência Cardíaca (bpm)	62	80,48±16,02	45	79,5	118
Pressão AO (mmHg)	58	128,53±26,22	75	123,5	209
Pressão AP (s) (mmHg)	64	62,73±19,86	31	62,5	105
Pressão AP (m) (mmHg)	64	40,19±10,66	25	41,0	63
Pressão VD (s) (mmHg)	59	64,52±22,25	28	60,0	113
Pressão VD (td) (mmHg)	58	13,46±7,24	0	12,0	35
Pressão AD (m) (mmHg)	62	12,95±7,30	4	11,0	34
Pressão AE (m) (mmHg)	7	16,57±7,74	7	14,0	26
Pressão CP (m) (mmHg)	55	15,22±7,60	3	14,0	37
Pressão VE (td) mmHg	51	17,16±8,52	3	14	36
Saturação AO (%)	59	94,17±3,96	78	65,0	100
Saturação AP (%)	59	64,66±12,07	26	65,5	89
Saturação VD (%)	48	67,10±11,63	35	68,5	90
Saturação AD (%)	50	68,50±8,66	27	63,0	89
Saturação VCS (%)	53	62,64±11,64	35	68,0	94
Saturação VCI (%)	54	67,17±12,90	28	2,6	88
D. Cardíaco TD (l/min)	3	3,43± 1,44	2,59	3,36	5,1
D. Cardíaco Fick (l/min)	44	3,53±1,22	1,59	2,3	6,53
I. Cardíaco TD (l/min/m <sup>2</sup> )	3	2,17±0,61	1,5	1,87	2,7
I. Cardíaco Fick (l/min/m <sup>2</sup> )	44	1,96±0,61	1,08	2,0	3,17
R. Vascular Sistémica (*)	52	2387,70±2060,32	912,5	876,2	15492,0
R. Pulmonar Total (*)	57	1000,46±585,24	227,5	597,0	2434,8
Índice Contractilidade VD (+)	56	628,07±252,58	303	17,5	1394
G. Transpulmonar (mmHg)	6	19,33±15,97	4	1,18	44
Qp/Qs	11	1,93±1,60	0,82	95,0	6,1

(\*) dynes.sec/cm<sup>5</sup>; (+) mmHg/s

A avaliação gasimétrica suporta e documenta a existência ou ausência de *shunts*. Da totalidade de indivíduos em estudo (n=64), foi possível realizar uma avaliação gasimétrica em 58 indivíduos (90,0%), ficando excluídos, por ausência de dados, 6 indivíduos (9,0%). Dos 58 indivíduos, em 1 indivíduo (1,7%) documenta-se presença de *shunt* bidireccional com predomínio D-E, em 8 indivíduos (13,8%) *shunt* E-D. A relação QP/QS apenas foi considerada nos indivíduos com evidência de *shunt*. O TVRA foi aplicado a 32 indivíduos, que correspondem precisamente a 50% da população-alvo (n=64). Dos presentes 32 indivíduos submetidos ao teste 5 (7,8%) apresentaram uma resposta positiva, 12 (18,8%) não cumpriram os critérios, sendo considerados não respondedores, e os respondedores parciais totalizam 15 (23,4%) indivíduos. O agente vasodilatador utilizado nos 32 indivíduos que realizaram o teste divide-se em adenosina, com uma aplicação em 13 indivíduos (20,3%), e óxido nítrico, utilizado como agente vasodilatador em 19 indivíduos (29,7%). Os restantes 32 indivíduos não realizaram TVRA, uma vez que, já o tinham feito em avaliação hemodinâmica prévia e era negativo ou não apresentavam indicação para a sua realização.

#### **4.4.2 AVALIAÇÃO FUNCIONAL (NYHA)**

Observa-se que a distribuição por CF (NYHA) é a seguinte: considerando que não foi possível, por completa ausência de informação, identificar a classe funcional em 11 (17,1%) doentes, a distribuição dos restantes 53 indivíduos, que constituem a população-alvo em estudo, resumem-se a 2 (3,1%) indivíduos em CF I, 18 elementos (28,1%) em CF II. As classes funcionais III e IV estão representadas por 25 (39,0%) e 8 (12,5%) indivíduos respectivamente.

#### **4.4.3 AVALIAÇÃO ANALÍTICA**

A avaliação analítica compreende biomarcadores como o NT-proBNP e ácido úrico. O valor médio do NT-proBNP em 47 indivíduos (n=64) é de  $3258,02 \pm 0,6$  pg/ml compreendendo-se entre um mínimo de 3,20 e máximo de 22339,0 pg/ml. O biomarcador ácido úrico, apenas foi avaliado em 46 (n=64) indivíduos, apresentando um valor médio de  $7,38 \pm 6,79$  ng/ml, sendo o seu valor máximo de 40,0 e o mínimo de 1,80 ng/ml.

#### **4.5 EVOLUÇÃO CLÍNICA DA POPULAÇÃO-ALVO**

A evolução clínica dos indivíduos em estudo divide-se em duas categorias – intra-hospitalar e mensal, tendo sido considerados o 3º, 6º, 12º e 24º mês. Em ambas as categorias a variável em estudo foi comum – evento adverso simples – morte. Com base na precedente descrição, observa-se 1 ocorrência de morte intra-hospitalar, representando (1,6%) da população - alvo (n=64). Aos 3 meses de seguimento clínico, acresce 4 ocorrências de morte, totalizando 5 indivíduos (7,9%), na mortalidade global, existindo 1 indivíduo sem informações de seguimento clínico nesta fase. A avaliação efectuada aos 6 meses, determina uma mortalidade global de 7 indivíduos (11,1%), mais 2 indivíduos que nos 3 meses precedentes, existindo 1 indivíduo sem seguimento clínico. Aos 9 meses de seguimento clínico, identificam-se 11 ocorrências totais de morte (20,4%), com um acréscimo de 4 mortes ao 6º mês, documentando-se 9 indivíduos sem seguimento clínico. A ocorrência de morte aos 12 meses, encontra-se documentada em 11 indivíduos no seu total (20,4%), com 10 indivíduos sem seguimento clínico. Com base na casuística referenciada no texto e tendo-se verificado o mesmo número de mortes aos 9 e 12 meses de seguimento clínico (11 ocorrências), o nono mês foi abolido da análise estatística, uma vez que os resultados seriam sobreponíveis ao décimo segundo mês. Aos 24 meses, o número de indivíduos, sem informação clínica disponível é de 10 indivíduos (15,6%), existindo uma mortalidade global documentada em 14 indivíduos (25,9%), verificando-se um acréscimo de 3 ocorrências de morte desde do 12º mês. A morte intra-hospitalar, não englobou a análise estatística, uma vez que, não é possível inferir estatisticamente com base numa única ocorrência de morte.

A tabela seguinte caracteriza a população – alvo que faleceu, ao longo dos 24 meses de seguimento clínico.

**Tabela 3** – Características da população - alvo (Mortalidade)

MORTE	IDADE	SEXO	PRVP	GRUPO	CF	NT-proBNP (pg/ml)	SAT AD (%)
1	77	F	IDP	1	III	1316	88
2	67	F	IDP	1	II	-	-
3	54	F	-	-	-	-	-
4	63	M	DPC	3	II	1858	-
5	73	F	AHC	-	III	1922	-
6	76	M	-	-	-	-	65
7	68	F	DCC	2	II	1046	69
8	49	F	-	-	III	-	58
9	57	M	DPC	3	IV	1049	57
10	63	M	DPC	3	III	4395	68
11	77	F	TEP	4	-	2042	75
12	61	M	TEP	4	IV	3828	44
13	49	F	-	-	III	-	-
14	33	M	-	-	IV	19064	35

**Legenda:** **IDP** – Idiopática; **DPC** – Doença Pulmonar Crónica; **DCC** – Doença Cardíaca Congénita; **TEP** – Tromboembolismo Pulmonar;

## 4.6 ANÁLISE BIVARIADA

### 4.6.1 ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO AO EVENTO ADVERSO SIMPLES MORTE

Neste capítulo, com base na análise estatística bivariada e correlacionando as variáveis da investigação com o evento adverso simples - **MORTE** aos **3, 6, 12 e 24** meses, observam-se os seguintes resultados:

#### 4.6.1.1 EVENTO ADVERSO SIMPLES (MORTE 3 MESES)

No que diz respeito à avaliação do evento **MORTE** aos **3 meses**, observa-se que o género foi a única variável em estudo com significado estatístico ( $p=0,011$ ).

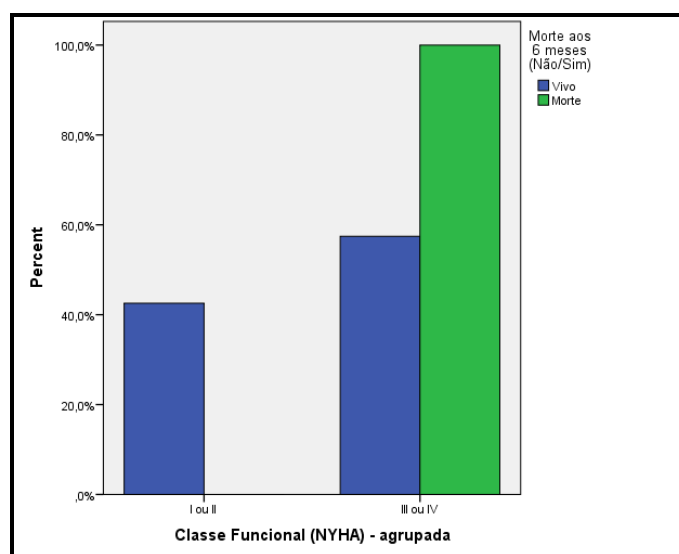
**Tabela 4-** Distribuição do género e significado estatístico da população - alvo (Mortos vs Vivos) aos 3 meses de seguimento clínico

Género	Morto	Vivo	Total	Valor p
Masculino	4 (80%)	15 (25,9%)	19 (30,2%)	
Feminino	1 (20%)	43 (74,1%)	44 (69,8%)	<b>0,011 (*)</b>
Total	5	58	64	

(\*) Teste de *Mann-Whitney*

#### 4.6.1.2 EVENTO ADVERSO SIMPLES (MORTE 6 MESES)

Na avaliação do evento **MORTE** aos **6 meses**, tendo em conta as diferentes variáveis estudadas, não se verificaram resultados estatisticamente significativos em qualquer uma delas ( $p < 0,05$ ). No entanto, é possível observar que, as mortes documentadas, neste momento cronológico de análise, associam-se a classes funcionais com pior prognóstico (classe III-IV).



**Gráfico 3** – Distribuição da Classe Funcional (Mortos vs Vivos) aos 6 meses de seguimento clínico

#### 4.6.1.3 EVENTO ADVERSO SIMPLES (MORTE 12 MESES)

A ocorrência do evento **MORTE** aos **12 meses** de seguimento clínico, apresentou significado estatístico, na variável NT-proBNP ( $p=0,018$ ).

**Tabela 5** – Medidas de tendência central, dispersão e significado estatístico do NT-proBNP nos grupos (Mortos vs Vivos) aos 12 meses de seguimento clínico

Variável (média ± dp)	n	Morto (n total) = 11	n	Vivo (n total) = 43	Valor p
NT-proBNP (pg/ml)	8	6562,75±7856,51	29	2000,52±4135,77	<b>0,018 (*)</b>

(\*) Teste de *Mann-Whitney*

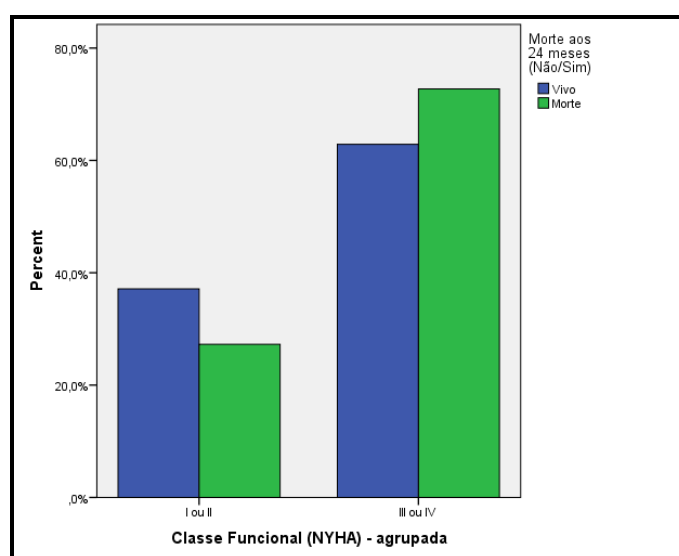
#### 4.6.1.4 EVENTO ADVERSO SIMPLES (MORTE 24 MESES)

O evento adverso simples - **MORTE** aos **24 meses**, do presente seguimento clínico, no grupo de doentes em estudo, apresentou significado estatístico apenas na variável NT-proBNP ( $p=0,023$ ). Observa-se novamente que as mortes documentadas, neste momento cronológico de análise, associam-se a classes funcionais com pior prognóstico (classe III-IV).

**Tabela 6** - Medidas de tendência central, dispersão e significado estatístico do NT-proBNP nos grupos (Mortos vs Vivos) aos 24 meses de seguimento clínico

Variável (média ± dp)	n	Morto (n total) = 14	n	Vivo (n total) = 40	Valor p
NT-proBNP (pg/ml)	9	5979,77±7554,33	28	2024,97±4209,53	<b>0,023 (*)</b>

(\*) Teste de *Mann-Whitney*



**Gráfico 4** – Distribuição da Classe Funcional (Mortos vs Vivos) aos 24 meses de seguimento clínico

#### 4.7 ANÁLISE CORRELACIONAL

Com base na análise estatística efectuada, identificaram-se correlações lineares entre diversas variáveis, entre as quais; o NT-proBNP e a saturação de O<sub>2</sub> da AD, sendo as mesmas, as mais expressivas na análise bivariada, regressão logística e análise de sobrevivência.

**Tabela 7 – Correlação estatística da variável NT-proBNP**

Variável	n	R Spearman	Valor p
Pressão AP (m)	64	0,936	0,000
Pressão VD (s)	59	0,887	0,000
I. Contractilidade do VD	56	0,579	0,000
Pressão AD (m)	62	-0,257	0,044
Saturação AP	59	-0,352	0,006
Saturação VD	50	-0,377	0,007
Saturação AD	48	-0,374	0,009
Índice Cardíaco (Fick)	44	-0,312	0,039
Resistência Pulmonar Total	57	0,743	0,000
Saturação VCI	54	-0,357	0,008

A tabela acima representada permite-nos observar a correlação positiva forte ( $r=0,5-1,0$ ) entre o NT-proBNP e a pressão média da AP, a pressão sistólica do VD, o índice de contractilidade do VD e as RPT. Verifica-se uma correlação inversa pequena ( $r=-0,1/-0,3$ ) com a pressão média da AD. Uma correlação inversa média ( $r=-0,3/-0,5$ ) identifica-se com as saturações da AP, VD, AD, VCI e índice cardíaco (Fick).

Na tabela seguinte, descrevem-se as correlações da saturação da AD. Observa-se uma correlação positiva forte ( $r=0,5-1,0$ ), com o índice cardíaco, com a relação QP/QS, pelo método de Fick e com as saturações da VCI e VCS. Verifica-se também uma correlação inversa forte ( $r=-0,5/-1,0$ ) com as RPT e uma correlação positiva média ( $r=0,3/0,5$ ) com o débito cardíaco (Fick).

**Tabela 8 – Correlação estatística da variável saturação de O<sub>2</sub> da AD.**

Variável	n	R Spearman	Valor p
Débito Cardíaco (Fick)	39	0,480	0,002
Índice Cardíaco (Fick)	39	0,708	0,000
Qp/Qs	8	0,707	0,050
Resistência Pulmonar Total	48	-0,638	0,000
Saturação VCS	46	0,605	0,000
Saturação VCI	47	0,699	0,000

## 4.8 MODELOS DE REGRESSÃO LOGÍSTICA

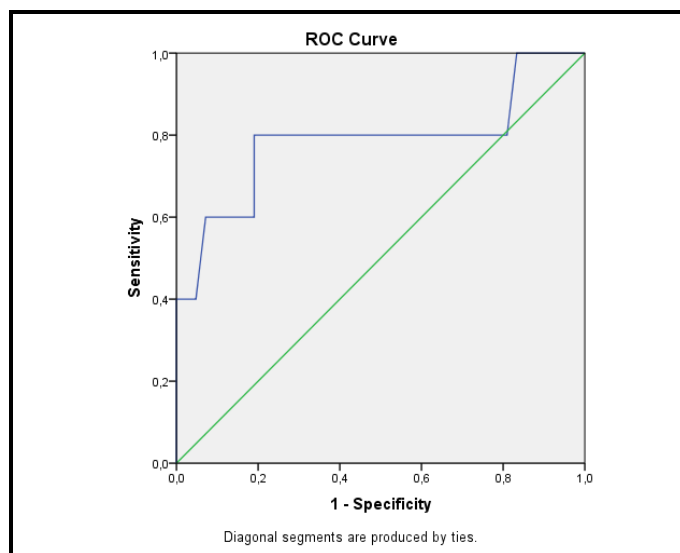
Do processo descrito na metodologia, foi possível aferir um modelo com praticabilidade aceitável para os preditores de mortalidade aos **3-6-12 e 24** meses, tendo por base as variáveis em estudo. Com o intuito de avaliar o desempenho dos presentes modelos recorreu-se à análise de curvas ROC (*Receiver Operating Curve*).

### 4.8.1 EVENTO ADVERSO SIMPLES (MORTE 3 MESES)

Aos 3 meses, as variáveis género e saturação de O<sub>2</sub> na AD, mostraram-se preditores de mortalidade. Com base na observação da tabela, verifica-se que, no presente momento cronológico, existe uma relação de aproximadamente 8 (1/0,129=7,75) para 1 do número de mortes entre o sexo masculino e feminino. É possível aferir também um incremento em 9,2 o risco de morte por unidade de saturação de O<sub>2</sub> da AD.

**Tabela 9** – Regressão logística aos 3 meses seguimento clínico

Variável	OR	IC (95%)	Valor p
Género	0,129	0,012-1,393	<b>0,091</b>
Saturação O <sub>2</sub> AD	0,924	0,842-1,013	<b>0,092</b>



**Gráfico 5** – Curva ROC do modelo predictivo de morte aos 3 meses de seguimento clinico

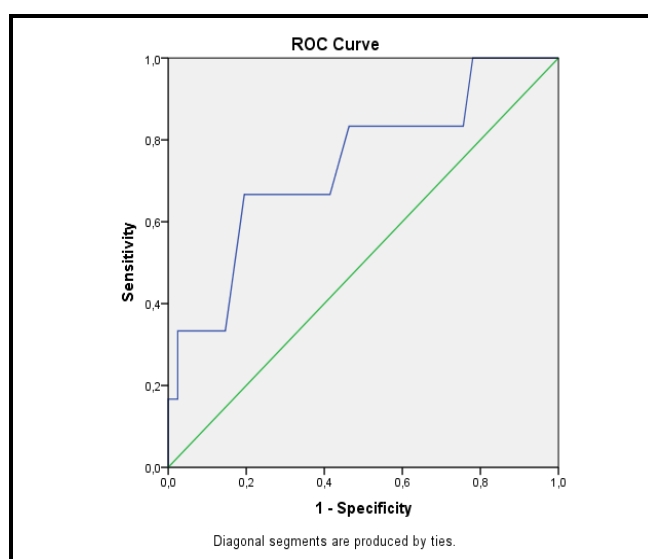
Como se pode verificar pela curva ROC do modelo acima representada, a acuidade da mesma é aceitável para a predição de morte aos 3 meses. Curva ROC do modelo (AUC=78,6%; p=0,038);

#### 4.8.2 EVENTO ADVERSO SIMPLES (MORTE 6 MESES)

Cronologicamente aos 6 meses de seguimento clínico, apenas se documenta a saturação de O<sub>2</sub> na AD, como predictor independente de morte. Com base na inferência estatística realizada e documentada na tabela, verifica-se um incremento do risco de morte em 9,1 por unidade de saturação de O<sub>2</sub> da AD. Estimou-se uma AUC de 73,8%; p=0,062.

**Tabela 10-** Regressão logística aos 6 meses seguimento clínico

Variável	OR	IC 95%	Valor p
Saturação O <sub>2</sub> AD	0,912	0,041-0,99	<b>0,028</b>



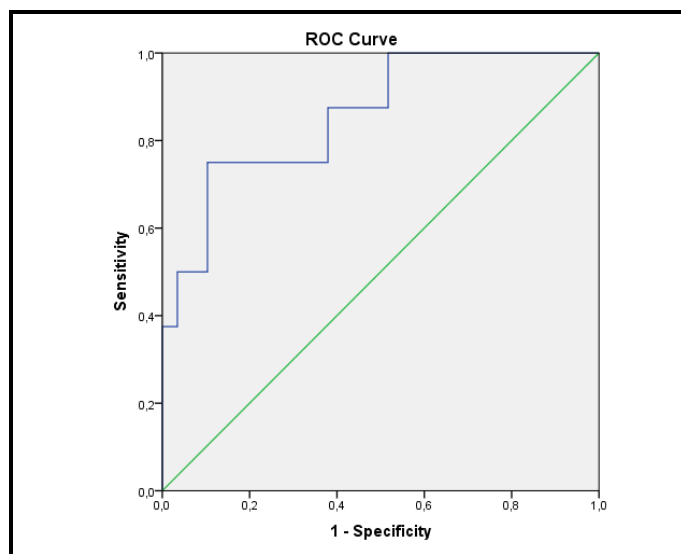
**Gráfico 6** - Curva ROC do modelo predictivo de morte aos 6 meses de seguimento clinico

#### 4.8.3 EVENTO ADVERSO SIMPLES (MORTE 12 MESES)

Aos 12 meses de seguimento clínico, os predictores independentes de mortalidade são as variáveis, género e o biomarcador NT-proBNP. Documenta-se a existência de uma relação de 11 (1/0,095=10,52) para 1 do número de mortes aos 12 meses de homens e mulheres. Existe um incremento de 7,9 do risco de morte por unidade de NT-proBNP. A acuidade da variável do modelo, encontra-se representada pela respectiva curva ROC (AUC = 85,8%; p=0,002).

**Tabela 11** – Regressão logística aos 12 meses de seguimento clinico

Variável	OR	IC 95%	Valor p
Género	0,095	0,012-0,757	<b>0,026</b>
Log NT-proBNP	7,89	1,235-50,389	<b>0,029</b>



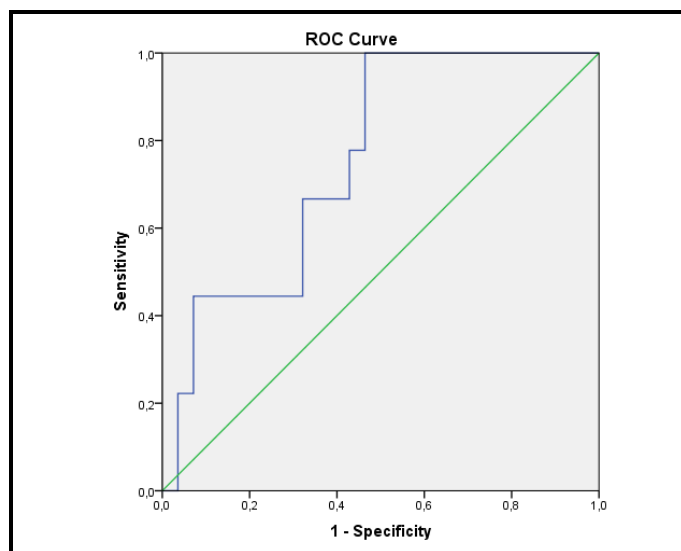
**Gráfico 7** - Curva ROC do modelo predictivo de morte aos 12 meses

#### 4.8.4 EVENTO ADVERSO SIMPLES (MORTE 24 MESES)

Apenas o biomarcador NT-proBNP, foi predictor independente de morte aos 24 meses (AUC=75,4% p=0,023). As informações da tabela traduzem um incremento de 5,5 do risco de morte por unidade de NT-proBNP.

**Tabela 12** – Regressão logística do modelo predictivo de morte 24 meses

Variável	OR	IC 95%	Valor p
Log NT-proBNP	5,466	1,163-25,689	<b>0,031</b>

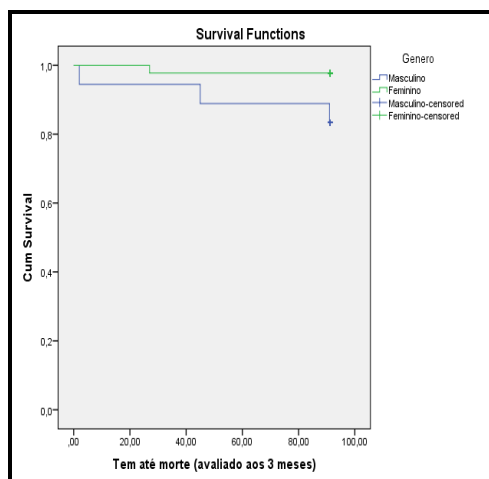


**Gráfico 8** - Curva ROC do modelo predictivo de morte aos 24 meses

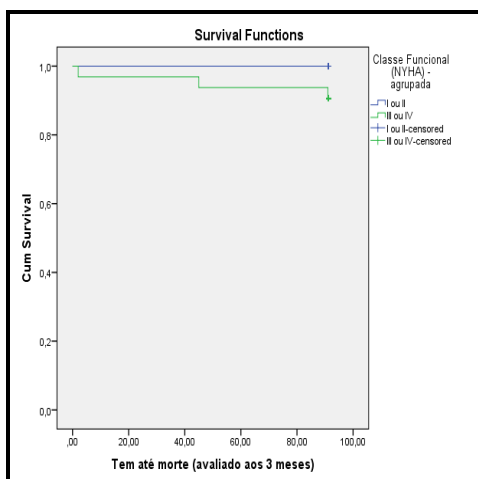
## 4.9 MODELOS DE SOBREVIVÊNCIA

### 4.9.1 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA (MORTE 3 MESES)

Segundo a análise, com base em modelos de sobrevivência aos 3 meses de seguimento clínico, não foi encontrado um modelo estatisticamente significativo. No entanto, foi possível verificar a existência de significado estatístico, no tempo de sobrevivência em estudo, em duas variáveis, o gênero ( $p=0,037$ ) e classe funcional ( $p=0,002$ ). Analisando o gênero em contexto de sobrevivência, observa-se que ao longo do tempo existe uma diminuição do tempo de sobrevivência em indivíduos pertencentes ao sexo masculino. Os indivíduos em classe funcional III e IV, apresentam igualmente um menor tempo de sobrevivência, comparativamente às classes funcionais I e II.



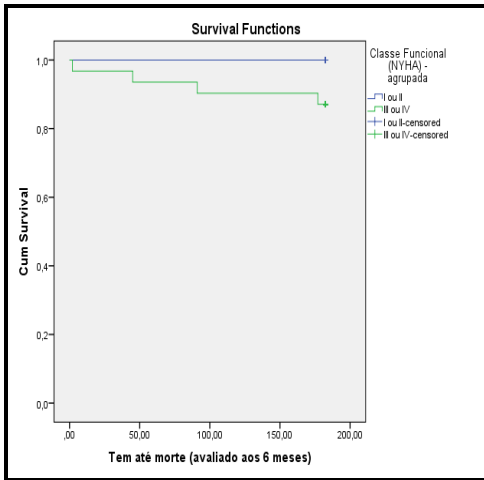
**Gráfico 9** – Análise de sobrevivência aos 3 meses de seguimento clínico (gênero)



**Gráfico 10** – Análise de sobrevivência aos 3 meses de seguimento clínico (classe funcional)

### 4.9.2 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA (MORTE 6 MESES)

Não foi possível determinar um modelo estatisticamente significativo, através de modelos de sobrevivência, com o presente período de tempo de seguimento clínico (6 meses). Contudo, a análise da curva de sobrevivência *Kaplan-Meier*, com base na variável classe funcional, permite concluir que indivíduos em classe III-IV apresentam pior prognóstico que os indivíduos considerados em classes I e II ( $p=0,010$ ).



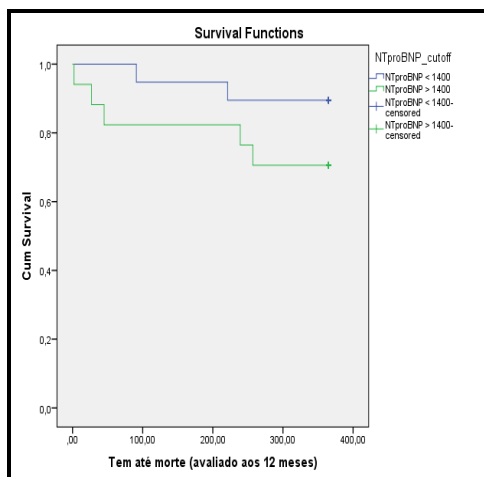
**Gráfico 11** – Análise de sobrevivência aos 6 meses de seguimento clínico (classe funcional)

#### 4.9.3 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA (MORTE 12 MESES)

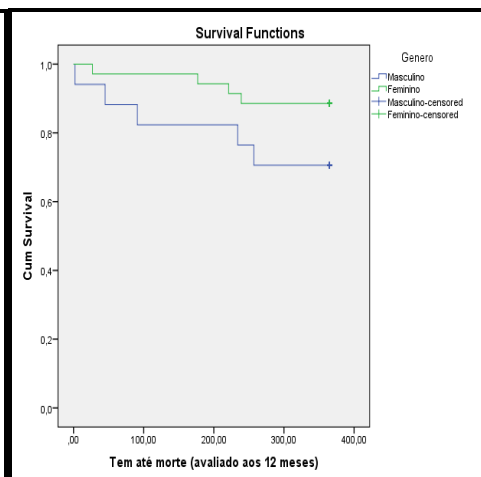
Aos 12 meses, observa-se, no que respeita ao género, que os indivíduos do sexo feminino, apresentam uma diminuição do risco de morte em cerca de 86,5% ( $1 - 0,135 = 0,865 \times 100$ ), quando comparados com indivíduos do sexo masculino. Documenta-se neste período de seguimento clínico um aumento da incidência de morte de aproximadamente 450% ( $1 - 5,53 = 4,529 \times 100$ ) por unidade de NT-proBNP.

**Tabela 13** - Análise de sobrevivência aos 12 meses de seguimento clínico

Variável	HR	IC 95%	Valor p
<b>Género</b>	0,135	0,026-0,713	<b>0,029</b>
<b>Log NT-ProBNP</b>	5,529	1,187-25,756	<b>0,018</b>



**Gráfico 12** – Curva de sobrevivência aos 12 meses (log NT-proBNP)



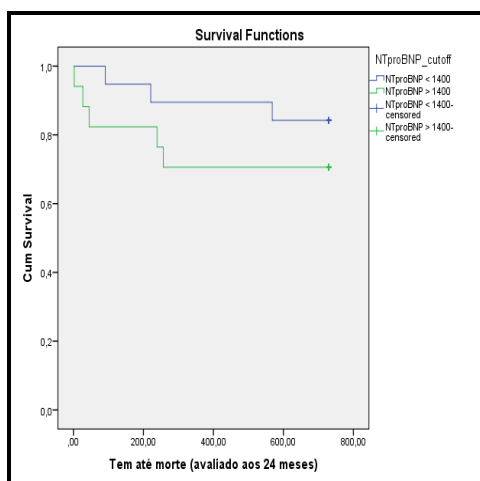
**Gráfico 13** – Curva de sobrevivência aos 12 meses (género)

#### 4.9.4 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA (MORTE 24 MESES)

Aos 24 meses de seguimento clínico, observa-se um aumento da incidência de morte de 207% ( $3,072 - 1 = 2,072 \times 100$ ), por unidade de NT-proBNP.

**Tabela 14** - Análise de sobrevivência aos 24 meses de seguimento clínico

Variável	HR	IC 95%	Valor p
Log NT-ProBNP	3,072	1,043-9,048	<b>0,042</b>



**Gráfico 14** - Curva de sobrevivência (NT-proBNP) aos 24 meses

## 5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os resultados discutidos no presente capítulo têm como base a avaliação de uma população-alvo, constituída por 64 indivíduos, durante um período médio de seguimento clínico de  $14 \pm 7,76$  meses. Foram avaliadas variáveis pertencentes a distintas dimensões e categorias como já referidas em capítulos antecedentes.

A variável género analisada na presente investigação, apresentou significado estatístico na análise bivariada, da mesma forma que se documentou ser um predictor de morte na análise de regressão logística, associando-se a um incremento de mortalidade na análise de sobrevivência, relacionado ao sexo masculino. Em contexto de distribuição na população-alvo, o género feminino representa-se por 45 indivíduos (70,3%) vs 19 indivíduos (29,7%) do sexo masculino. Embora afecte de forma transversal todas as idades, em relação ao género existe uma clara e inequívoca observação que se alia predominantemente ao sexo feminino, embora não exista um conhecimento científico lato neste contexto. No registo francês realizado nos anos de 2002/3, foi possível estimar uma razão de 1,9:1 feminino vs masculino. No registo REVEAL, que decorreu nos EUA, com o intuito de identificar taxas de incidência e prevalência dos indivíduos com HAP, pertencentes ao grupo 1, foi possível, uma vez mais, verificar o domínio do sexo feminino com a presente patologia. Este estudo estabeleceu uma relação de 4,1:1, valor mais elevado comparado com o estudo NIH na década de 80 mas também em relação ao registo francês já referido. Ambos os estudos referem a distribuição do género com as etiologias da HP, análise que não foi efectuada na corrente investigação.

<sup>[55-56]</sup> Em contexto de sobrevida, evidenciou-se, apesar do domínio, um efeito benéfico associado ao sexo feminino. A presente premissa já tinha sido referenciada no registo francês, uma vez que indivíduos do sexo feminino, após um período de seguimento clínico de 3 anos, apresentavam um aumento do tempo de sobrevivência de 3 anos comparativamente ao sexo masculino. Esta evidência, apesar da sua limitação, é suportada pelo facto aparente de as hormonas sexuais femininas (estrogénio e progesterona) apresentarem um papel importante na adaptação positiva do ventrículo direito ao *stress* imposto por alterações da vasculatura pulmonar. <sup>[55-56]</sup> De acordo com a presente ideia existe um estudo de Scorza *et al*, em que foi possível documentar o desenvolvimento de HAP, anos após o período de menopausa, numa população sem evidência da doença, em exames complementares de diagnóstico, anteriores ao referido

período. Em contradição com este efeito protector e benéfico, *Irey et al*, nos seus estudos, documentaram lesões na camada íntima das células da vasculatura pulmonar relacionada com a exposição à hormona sexual feminina estrogénio. Completando esta ideia, tendo em conta que a gravidez é uma fase de elevada produção hormonal feminina, existem estudos que documentam o desenvolvimento da doença, especificamente na gravidez, sendo por esta razão sempre desaconselhada pela equipa clínica em mulheres com predisposição para o desenvolvimento da patologia. <sup>[55-56]</sup> No estudo MESA, com o intuito de estudar o impacto do género e variação genética no processo de síntese das hormonas sexuais e na função e estrutura do ventrículo direito, conclui-se que o sexo feminino com HAP apresenta melhor função sistólica ventricular direita e menor volume de massa na fase telediastólica, comparativamente ao sexo masculino. Desta forma, os resultados aferidos relativamente à variável género, na presente investigação, encontram-se de acordo com a literatura que defende o efeito protector das hormonas sexuais femininas, apesar de existirem estudos que documentam ideias opostas. <sup>[55-56]</sup>

Como já referido, a classe funcional apresenta-se como importante predictor de sobrevivência, confirmando-se na análise de sobrevivência da presente investigação. Embora não se tenha verificado, significado estatístico na análise bivariada e regressão logística, com o presente indicador e o evento adverso simples – **MORTE** – nos diferentes tempos cronológicos em análise, é possível em contexto descritivo verificar que, os indivíduos que faleceram se encontravam maioritariamente em classe funcional III e IV. Esta observação, embora meramente descritiva, encontra-se de acordo com os vários estudos referenciados na literatura, segundo autores como *D'Alonzo et al*, *Richs et al*, *Sitbon et al* e *McLaughlin et al*, sem esquecer o importante estudo NIH da década de 80. <sup>[3-4-5-6-25]</sup>

Os múltiplos parâmetros hemodinâmicos, referenciados na literatura e estudados por autores como *Sandoval et al*, *D'alonzo et al*, *Eysemann et al* e *Frank et al*, estão identificados como importantes indicadores prognósticos. Estes parâmetros foram estudados na actual investigação. Como resultados obtidos na análise de regressão logística, a saturação de O<sub>2</sub> da AD revelou-se como predictor de mortalidade aos 3 e 6 meses. A presente variável, como indicador de sobrevivência, pode ser fundamentada com base nas suas características fisiológicas. A diminuição da saturação de O<sub>2</sub> na AD indica presença de hipoxia global tecidular e aumenta a extracção de O<sub>2</sub> a nível

periférico, o que gera a produção de mediadores inflamatórios e diminuição da actividade mitocondrial na utilização de oxigénio, apresentando significado prognóstico e associando-se a um aumento de mortalidade. <sup>[57-58-59-60-61]</sup> Autores como *Stephen J et al*, *Polonen et al*, *Orlov et al* *Gattiononi et al*, estudaram igualmente o significado fisiológico da saturação de oxigénio em diferentes contextos clínicos, alcançando ambos a conclusão da sua importância como indicador prognóstico. <sup>[57-58-59-60-61]</sup>

Não foi possível aferir, para além dos referidos, outros parâmetros hemodinâmicos que se relacionassem com o evento em estudo. Estes resultados podem dever-se às limitações inerentes do estudo.

Os biomarcadores, AU e NT-proBNP foram analisados na presente investigação. O AU não apresentou significado estatístico para o evento em estudo, em nenhum dos tempos de seguimento clínico. Estes resultados são contraditórios com outros estudos existentes. *Nagaya et al* e *Wensel et al* foram os autores que estudaram estes dois biomarcadores, identificando-os como preditores de mortalidade e comprovaram correlação estatística com outros parâmetros. <sup>[35-41]</sup> Pelo contrário, o biomarcador NT-proBNP apresentou significado estatístico aos 12 e 24 meses de seguimento clínico ( $p=0,018$ ) e ( $p=0,023$ ) respectivamente. Revelou-se predictor independente de mortalidade igualmente aos 12 e 24 meses. *Souza et al* demonstraram estreita correlação do biomarcador NT-proBNP e as RVP em doentes com HAPI. *Allanoiuere et al* e *Mukerjee et al* identificam HAP no CCD em 23 dos 45 doentes com esclerodermia. Este último autor, verificou ainda uma correlação positiva com PAPm e RVP de ( $r=0,53$  e  $r=0,49$ ) respectivamente. Estes achados estatísticos foram sobreponíveis aos estudos de *Fijalwaska et al* que definem um limite de NT-proBNP de 1400 ng/ml, como separador entre os doentes que apresentam melhor ou pior prognóstico, o que também se verificou neste estudo. Este autor documentou ainda uma correlação estatística positiva do NT-proBNP, com a PAPm ( $r=0,62$  e  $p <0,001$ ); RVP ( $r=0,81$  e  $p <0,001$ ) e uma correlação negativa com o TM6M ( $r=-0,62$  e  $p <0,001$ ). No mesmo estudo, observou-se um incremento do risco de morte em 4 vezes por unidade de NT-proBNP, sendo este valor inferior ao documentado na presente investigação, em que o risco aumenta entre 5,5 e 7,9 por unidade do biomarcador. Verificou-se ainda uma correlação positiva, entre o NT-proBNP e a PAPm ( $r=0,936$  e  $p=0,000$ ) e com as RPT ( $r=0,743$  e  $p=0,012$ ), estes resultados encontram-se de acordo com o estudo referenciado, sendo a concentração plasmática de NT-proBNP um importante indicador prognóstico. <sup>[37]</sup>

## 5.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Como em todas as investigações, este estudo apresenta as suas limitações. Os indicadores prognósticos referenciados na literatura, como foi já referido anteriormente, foram estudados de forma mais abrangente e exaustiva para a HAPI, embora sejam válidos para outras formas da doença. Na presente análise, a heterogeneidade da população-alvo em estudo, no que se refere às suas etiologias, e uma vez que não foi possível realizar uma subanálise estatisticamente significativa, tendo em conta o perfil de risco vascular de cada indivíduo estudado, constitui sem dúvida uma limitação para a interpretação e discussão dos resultados obtidos. A inexistência de um protocolo referente ao procedimento CCD soma uma limitação. Desta forma, os parâmetros obtidos e estudados com base neste procedimento não foram aferidos de forma semelhante, podendo consequentemente enviesar os resultados obtidos. A impossibilidade de aferir a totalidade das variáveis em estudo em toda a população-alvo acrescenta uma real limitação do ponto de vista estatístico, uma vez que não foi possível aferir significado estatístico e construir modelos adequados de regressão logística e de sobrevivência, devido à informação em falta. No entanto, com base na análise estatística realizada, é importante referir que se demonstrou uma tendência para o significado estatístico nas seguintes variáveis: saturação de O<sub>2</sub> AP, saturação AO, saturação VD, FC, relação Qp/Qs, pressão telediastólica do VE, PADm e resistências vasculares sistémicas.

## 5.2 ESTUDOS FUTUROS

Com base nos resultados aferidos e descritos é possível desenhar futuras investigações. Incluindo outros importantes indicadores prognósticos, tais como o tempo de diagnóstico da doença, a idade, resultados do TM6M, parâmetros ecocardiográficos e electrocardiográficos e testes de função respiratória e correlacionando-os com o mesmo evento adverso simples estudado – **MORTE** – poder-se-ia, sem dúvida, conferir maior robustez a futuras análises. Prolongar o período de seguimento clínico e aumentar o número da população em estudo seria importante, pois permitiria uma investigação mais completa e real dos indicadores prognósticos em estudo e até mesmo revelar novas variáveis de sobrevivência. Realizar uma subanálise por género cruzando com as etiologias, poderia contribuir para uma estratificação de risco mais adequada.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em conta que a presente investigação é pioneira em Portugal, em contexto de HP, constata-se que a mesma, com base nos resultados obtidos, contribuiu para os objectivos delineados inicialmente. A HP continuará a ser uma patologia devastadora, associada a um prognóstico desfavorável, sendo de real e fulcral importância a sua estratificação de risco e respectiva avaliação prognóstica, para além de um diagnóstico que deverá ser tão precoce quanto possível. Esta avaliação é realizada, com base em diferentes parâmetros obtidos em exames quer de carácter não invasivo como invasivo, englobando indicadores clínicos e bioquímicos. De acordo com os objectivos da investigação, sustentado por um enquadramento teórico, seguido de uma metodologia que suporta toda a investigação, germinando um conjunto de resultados que, depois de confrontados com a pesquisa bibliográfica, complementam um documento que poderá auxiliar outros profissionais de saúde, ou mesmo alunos em contexto académico, no universo da HP. Com o intuito de sistematizar e aprofundar conhecimentos referentes a esta patologia, foram identificadas variáveis com associação estatística com o evento adverso simples morte, como o género e o biomarcador NT-proBNP. Foi possível identificar predictores independentes de mortalidade durante o período total do seguimento clínico (24 meses) como o género, saturação de O<sub>2</sub> da AD e o NT-proBNP. Em contexto de sobrevivência, o género feminino e um valor baixo de NT-proBNP, foram variáveis associadas a um maior tempo de sobrevida. Tendo em conta as limitações inerentes a qualquer investigação, os resultados obtidos estiveram, na sua maioria, de acordo com a bibliografia de referência, evidenciando-se a importância de realizar estudos futuros e/ou subanálises. Apesar das limitações, a execução de um estudo multicêntrico desta natureza permitiria conferir uma maior robustez aos resultados referentes às variáveis prognósticas estudadas, assim como prolongar o período de tempo de seguimento clínico. Tal seria importante por ser eventualmente possível, analisar outros períodos cronológicos, que se demonstrassem adequados para análise, o que poderia gerar resultados inovadores neste contexto.

É pois imprescindível a manutenção de uma investigação científica no domínio da HP, pois só através da mesma será possível concretizar um avanço sistematizado e sólido no conhecimento da presente entidade clínica com vista a alcançar não só novos indicadores diagnósticos e prognósticos como novas estratégias terapêuticas.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. John Camm, Thomas F. Lüscher, Patrick W. Serruys. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 2008. Available from: [www.passfans.com/forum](http://www.passfans.com/forum);
2. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Introduction: Diagnosis and Management of Pulmonary Arterial Hypertension: Lewis J. Rubin *pl.7S Chest* 2004;126;7S-10S DOI 10.1378/chest.126.1\_suppl.7S 2004;
3. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association;
4. 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) 2009;
5. Reis A., Rocha N., Barros R., Martins A., Oliveira F., Diogo A., Marinho da Silva A., Alvares S., Shiang T., Castro G., Agapito A. Recomendações para a abordagem clínica do doente com Hipertensão Pulmonar. SD;
6. J. Gibbs. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland National Pulmonary Hypertension Centers of the UK and Ireland 2008;
7. A. Banerjee. Clinical Physiology – an examination primer. Cambridge - 2005;
8. S. McPhee, G. Hammer; Pathophysiology of Disease – an introduction to clinical medicine 6 Edition. Lange Medical Books;
9. L. Piao, P. Toth, D. Urboniene, S. Archer. Impaired Oxidative Metabolism and Enhanced Glycosin in Right Ventricle Hypertrophy: The Warburg effect;

10. Guimarães J., Diagnóstico, Avaliação e Terapêutica da Hipertensão Pulmonar. Directrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia Coordenador;
11. R. Mituder, B. Graham. The Diseased Endothelium: Would it explain it all? Jan – Mar 2010 Volume 2 - Edição 1;
12. E. Domingo, R. Aguilar, M. López-Meseguer, G. Teixidó, M. Vazquez, A. Roman. New Concepts in the Invasive and Non Invasive Evaluation of Remodeling of the Right;
13. Hipertensão Arterial Pulmonar; Actelion Creative Science for Advanced Medicine. Disponível em [www.hap-info.com.pt](http://www.hap-info.com.pt);
14. R. Benza, M. Gomberg-Maitland, D. Miller, A. Frost, R. Frantz, A. Foreman, D. Badesch, M. McGoon. The REVEAL Registry Risk Score Calculator in Patients Newly Diagnosed With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2012;141;354-362;
15. O. Minai. Pulmonary hypertension in COPD: A review of literature Jan – Mar 2009 Volume 1 Edição 1;
16. T. Ward, A. Fenwick, G. Butrow. The Prevalence of Pulmonary Hypertension in Schistosomiais: A systemic Review;
17. A. Saxena - Pulmonary Hypertension in Congenital Heart Disease Doenças Vasculares Pulmonares nos Países em Desenvolvimento – Apr – Jun 2009 – Volume 1 – Edição;
18. Lopes, A. Dalmaschio. Pulmonary arterial Hypertension in adults with congenital heart disease. The Eisenmenger Syndrome – Apr – Jun 2010 – Volume 1 – Edição 2;
19. O. Minai. Pulmonary hypertension in parenchymal lung disease: characteristic, diagnosis, and treatment options – Oct – Dec 2009 – Volume 1 – Edição 4.
20. S. Harikrishnan, C. Chandrasekharan, C Kartha. Hipertensão Pulmonar na Cardiopatia Reumática. Doenças Vasculares Pulmonares nos Países em Desenvolvimento – Jul - Dec 2009 – Volume I Edição 2;

21. Hipertensão Pulmonar – Factos Essenciais – Folheto de Informação à População; SD
22. Highlan K; Silver R; Badesch D. Hipertensão Pulmonar “Pulmonary Hypertension”; Universidade de São Paulo, São Paulo;
23. L. Rubin. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Executive Summary: Diagnosis and Management of Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2004;126;4S-6S DOI 10.1378/chest.126.1\_suppl.4S;
24. M. McGroon, D. Gutterman, V. Steen, R. Barst, D. McCrory, T. Fortin, J. Loyd. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines: Screening, Early Detection and Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2004;126;14S-34S DOI 10.1378/chest.126.1\_suppl.14S;
25. V. McLaughlin, K. Presberg, R. Doyle, S. Abman, D. McCrory, T. Fortin, G. Ahearn. Prognosis of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines *Chest* 2004;126;78S-92S DOI 10.1378/chest.126.1\_suppl.78S;
26. V. Fuster, P. Steele, W. Edwards et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70:580–587;
27. V. McLaughlin, M. McGoon. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2006; 114:1417–31;
28. V. McLaughlin, K. Presberg, R. Doyle et al. Prognosis of Pulmonary Hypertension. ACCP evidence -based clinical practice guidelines. *Chest* 2004: 126:78-92. Hemodinâmica, ACC;
29. N. Hill, H. Farber. Pulmonary Hypertension (Contemporary Cardiology). Humana Press, 2008, pg. 444;
30. U. Hoffmann, M. Borggreffe, M. Brueckmann. New horizons: NT-proBNP for risk stratification of patients with shock in the intensive care unit. *Critical Care* 2006, 10:134 (doi:10.1186/cc4883);
31. P. Collison. Natriuretic Peptides – A Review – Heart Failure. SD;

32. Mei Bai, MM; Jiefu Yang, MM; Yingying Li, MM. Serum N-terminal-pro-Brain Natriuretic Peptide Level and Its Clinical Implications in Patients with Atrial Fibrillation – Clinical Investigations Clin. Cardiol. 32, 12, E1 – E5 (2009);
33. A. Domingo, Pascual-Figal, M. Domingo, T. Casas, I. Gich, J. Ordonez-Llanos, P. Martínez, J. Cinca, M. Valdés. J. Januzzi, A. Bayes-Genis. Usefulness of clinical and NT-proBNP monitoring for prognostic guidance in destabilized heart failure outpatients. (doi:10.1093/eurheartj/ehn088) European Heart Journal (2008) – 29, 1011-1018;
34. Fijalkowska, M. Kurzyna, A. Torbicki *et al.* Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. Chest. 2006; 129:1313–21. N. Nagaya, T. Nishikimi, M. Uematsu *et al.* Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. Circulation. 2000; 102:865–70;
35. N. Nagaya, T. Nishikimi, M. Uematsu *et al.* Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. Circulation. 2000; 102:865–70;
36. A. Torbicki, M. Kurzyna, P. Kuca *et al.* Detectable serum cardiac Troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic pre-capillary pulmonary hypertension. Circulation. 2003; 108:844–8;
37. G. Heresi, A. Raed. Biomarkers in Pulmonary Hypertension – Jan – Mar 2010 Volume 2 Edição 1;
38. B. Casserly, J. Kliger. The clinical utility of brain natriuretic peptides in pulmonary arterial hypertension – Apr – Jun 2010 Volume 2 Edição 2;
39. M. Williams, C. Handler, R. Akram, C. Smith, C. Das, J. Smee, D. Nair, C. Denton, C. Black, J. Coghlan. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2006; 27:1485–1494;
40. O. Minai. Perioperative risk and management in patients with pulmonary hypertension Apr – Jun Volume 1 Edição 2

41. Wensel et al. Assessment survival in patients with pulmonary hypertension; importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106 319-324;
42. Oudiz. Cardiac Catheterization in PAH; an update for proper use *Advances in Pulmonary Hypertension* Autumn 2005.4:15-25;
43. M. Karamanoglu, M. McGoon, R. Frantz, R. Benza, R. Bourge, R. Barst, B. Kjellström, T. Bennett. Right Ventricular Pressure Waveform and Wave Reflection Analysis in Patients, With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2007;132;37-43; Prepublished online May 15, 2007; DOI 10.1378/chest.06-2690;
44. Vinicio, R. Zamanian. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *NEJM* 364;17 – April 2011;
45. S. Saleemi. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – April –June 2009;
46. K. Roberts, I. Preston, N. Hill. Pulmonary Hypertension Trials: Current End Points Are Flawed, But What Are the Alternatives? *Chest* 2006;130;934-936 DOI 10.1378/chest.130.4.934;
47. R. Girgis. Statin Therapy in Pulmonary Hypertension. *PVRI Review* Oct-Dec 2009 – Volume 1 – Edição 4;
48. K. Blyth, A. Peacock. Imaging the right ventricle in pulmonary hypertension.
49. Fortin, M. F. *O Processo de Investigação: Da concepção à realização* (3ª ed). Loures: Lusociência; 1999;
50. Fortin M. *Processo de Investigação: Da concepção à realização*. 3 ed. Loures: Lusociência; 2003;
51. F. António Dias; *Métodos de Investigação Qualitativa*; 1999
52. Aguiar, P. - *Guia prático climepsi de estatística em investigação epidemiológica*. Lisboa: Climepsi editores, 2007;
53. Collett, D. (2003) *Modeling Survival Data in Medical Research*, 2nd edition. Chapman and Hall/CRC, Boca Raton, Florida;
54. Reis E. *Estatística Descritiva*, Edições Silabo, 1996;

55. D. Austin. Gender, Sex Hormones, and Pulmonary Arterial Hypertension. *Clinical Trials Update – Advances in Pulmonary Hypertension*;
56. F. Torres, D. Jo Levine, C. Ventetuolo. The Gender/Estrogen Paradox and the Right Ventricle in Pulmonary Vascular Disease. *Clinical Trials Update Advances in Pulmonary Hypertension*;
57. E. Rivers. Mixed vs Central Venous Oxygen Saturation May Be Not Numerically Equal, But Both Are Still Clinically Useful. *Chest* 2006;129;507-508DOI 10.1378/chest.129.3.507;
58. B. Vallet, E. Robin, G. Lebuff, Vallet *et al.* Venous Oxygen Saturation as a Physiologic Transfusion Trigger. *Critical Care* 2010, 14:213;
59. D. Warner, M. Warner. Role of Central and Mixed Venous Oxygen Saturation Measurement in Perioperative Care. *Anesthesiology* 2009; 111:649–56
60. K. Reinhart, F. Bloos. The value of venous oximetry. *Curr Opin Crit Care* 11:259—263, 2005 Lippincott Williams & Wilkins;
61. V. Jha, G. Gutierrez. *Critical ICU survival and the central to mixed venous - oxygen difference Care* 2011, 15:436;

## **8. ANEXOS**

## **8.1 ANEXO I**

**(TABELAS DAS DIMENSÕES - CATEGORIAS E VARIÁVEIS)**

DIMENSÃO	CATEGORIA	VARIÁVEIS	TIPO	ESCALA	INDICADOR
<b>CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO</b>	Características Demográficas	Idade Sexo	Contínua Discreta	Métrica Nominal	Classes Etárias: <45 anos; [45-65]; > 65 anos (1) Masculino; (2) Feminino
	Características Biométricas	Peso Altura	Contínua Contínua	Métrica Métrica	Altura, expressa em centímetros Peso, expresso em quilogramas
<b>FACTORES DE RISCO DA POPULAÇÃO</b>	Perfil de Risco Vascular Pulmonar	Hereditariedade	Discreta	Nominal	(1) Sim; (2) Não; Mutação genética identificada BMPRII
		Tromboembolismo Pulmonar	Discreta	Nominal	(1) Sim; (2) Não; (História clínica de TEP confirmado por TAC)
		Drogas e Toxinas	Discreta	Nominal	(1) Sim; (2) Não;
	Perfil de Risco Vascular Pulmonar	Doenças Tecido Conjuntivo	Discreta	Nominal	(1) Sim; (2) Não;
		Infecção por VIH	Discreta	Nominal	(1) Sim; (2) Não;
		Hipertensão Portal	Discreta	Nominal	(1) Sim; (2) Não;

<b>FACTORES DE RISCO DA POPULAÇÃO</b>	Perfil de Risco Vascular Pulmonar	Doença Cardíaca Congénita	Discreta	Nominal	Sim; (2) Não;
		Shistosomiase	Discreta	Nominal	(1) Sim; (2) Não;
	Perfil de Risco Vascular Pulmonar	Anemia Hemolítica Crónica	Discreta	Nominal	(1) Sim; (2) Não;
		Doença Pulmonar Crónica	Discreta	Nominal	(1) Sim; (2) Não;

<b>DIMENSÃO</b>	<b>CATEGORIA</b>	<b>VARIÁVEIS</b>	<b>TIPO</b>	<b>ESCALA</b>	<b>INDICADOR</b>
<b>CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA</b>	Avaliação Clínica	Classe Funcional (NYHA-OMS 1998)	Discreta	Nominal	NYHA Classe (I-II-III-IV)
	Avaliação Analítica	NT-proBNP (*) Acido Úrico	Contínua Contínua	Métrica Métrica	Valores de Referência <75 Anos <125;> 75 Anos <450/pg/ml Mulheres (2,4-6,0); Homens (3,4-7,0) mg/dl

(\*) Foi considerado o log do biomarcador referenciado na análise estatística.

DIMENSÃO	CATEGORIA	VARIÁVEIS	TIPO	ESCALA	INDICADOR (Intervalos Normais)
<b>PROCEDIMENTO CCD</b>	Parâmetros Hemodinâmicos	Frequência Cardíaca (FC)	Contínua	Métrica	[60-100] bpm
		Pressão Artéria Aorta (s)	Contínua	Métrica	[100-140] mmHg
		P. Artéria Pulmonar (s/m)	Contínua	Métrica	[15-30] mmHg; [9-18] mmHg
<b>PROCEDIMENTO CCD</b>	Parâmetros Hemodinâmicos	P. Ventrículo Esquerdo (td)	Contínua	Métrica	[5-12] mmHg
		P. Ventrículo Direito (s/td)	Contínua	Métrica	[15-30] mmHg; [2-6] mmHg
		P. Aurícula Direita (m)	Contínua	Métrica	[2-6] mmHg
	Parâmetros Hemodinâmicos	P. Aurícula Esquerda (m)	Contínua	Métrica	[4-12] mmHg
		P. C. Pulmonar Encravado (m)	Contínua	Métrica	[6-12] mmHg
		Saturação Artéria Aorta	Contínua	Métrica	[95-100] %
	Saturação Artéria Pulmonar	Contínua	Métrica	[60-80] %	

<b>PROCEDIMENTO CCD</b>	Parâmetros Hemodinâmicos	Sat. Sangue Misto Venoso	Contínua	Métrica	[60-80] %
		Saturação Veia Cava Superior	Contínua	Métrica	[60-80] %
		Saturação Veia Cava Inferior	Contínua	Métrica	[60-80] %
<b>PROCEDIMENTO CCD</b>	Parâmetros Hemodinâmicos	Debito Cardíaco TD/Fick	Contínua	Métrica	[4,0-8,0] L/min
		Índice Cardíaco TD/Fick	Contínua	Métrica	[2,5-4,0] L/min/m <sup>2</sup>
		Debito Pulmonar	Contínua	Métrica	[4,0-8,0] L/min
<b>PROCEDIMENTO CCD</b>		Índice de Contractilidade VD	Contínua	Métrica	<400 mmHg/s
		TVRA	Discreta	Nominal	(1) Responder (< 50% do valor basal) (2) Responder Parcial (20-30% do basal) (3) Não Responder (< 20% do valor basal)
		Fármaco Utilizado	Discreta	Nominal	(1) Adenosina; (2) Oxido Nítrico

<b>PROCEDIMENTO CCD</b>	Parâmetros Hemodinâmicos	Resistência Vascular Pulmonar TD/Fick	Contínua	Métrica	<250 dynes-sec/cm <sup>5</sup>
		Resistência Pulmonar Total	Contínua	Métrica	<250 dynes-sec/cm <sup>5</sup>
		Resistências Vasculares Sistêmicas TD/Fick	Contínua	Métrica	[800-1200] dynes-sec/cm <sup>5</sup>
<b>PROCEDIMENTO CCD</b>	Parâmetros Hemodinâmicos	Gradiente Transpulmonar	Contínua	Métrica	(PmAP-PmCP) mmHg
		Qp/Qs Fick/Sat	Contínua	Métrica	Valor numérico (adimensional)
		Shunt Direito-Esquerdo	Contínua	Métrica	(1) Presente; (2) Ausente
		Shunt Esquerdo-Direito	Contínua	Métrica	(1) Presente; (2) Ausente

DIMENSÃO	CATEGORIA	VARIÁVEIS	TIPO	ESCALA	INDICADOR
<b>EVOLUÇÃO</b>	Intra-hospitalar	Ocorrência "Morte"	Discreta	Nominal	Ocorrência de morte; (1) Sim; (2) Não
	Mês	Tempo de Sobrevivência	Discreta	Nominal	<3; [3-6]; [6-12]; [12-24]; Meses

## **8.2 ANEXO II**

**(RESULTADOS ESTATÍSTICOS AO EVENTO ADVERSO SIMPLES MORTE)**

## PARÂMETROS HEMODINÂMICOS (ANÁLISE DESCRITIVA)

Variável	n=64	(média±dp)	Mediana	Mínimo	Máximo
Frequência Cardíaca (bpm)	62	80,48±16,02	79,5	45	118
Pressão Ao (mmHg)	58	128,53±26,22	123,5	75	209
Pressão AP (s) (mmHg)	64	62,73±19,86	62,5	31	105
Pressão AP (m) (mmHg)	64	40,19±10,66	41	25	63
Pressão VD (s) (mmHg)	59	64,52±22,25	60	28	113
Pressão VD (td) (mmHg)	58	13,46±7,24	12	0	35
Pressão AD (m) (mmHg)	62	12,95±7,30	11	4	34
Pressão AE (m) (mmHg)	7	16,57±7,74	14	7	26
Pressão CP (m) (mmHg)	55	15,22±7,60	14	3	37
Pressão VE (td) mmHg	51	17,16±8,52	14	3	36
Saturação AO (%)	59	94,17±3,96	95	78	100
Saturação AP (%)	59	64,66±12,07	65	26	89
Saturação VD (%)	48	67,10±11,63	65,5	35	90
Saturação AD (%)	50	68,50±8,66	68,5	27	89
Saturação VCS (%)	53	62,64±11,64	63	35	94
Saturação VCI (%)	54	67,17±12,90	68	28	88
Débito Cardíaco TD	3	3,43± 1,44	2,6	2,59	5,1
Débito Cardíaco Fick	44	3,53±1,22	3,36	1,59	6,53
Índice Cardíaco TD	3	2,17±0,61	2,3	1,5	2,7
Índice Cardíaco Fick	44	1,96±0,61	1,87	1,08	3,17
R. Vascular Sistêmica	52	2387,70±2060,32	1979,9	912,5	15,492
R. Pulmonar Total	57	1000,46±585,24	876,2	227,5	2434,8
Índice Contractilidade VD	56	628,07±252,58	597	303	1394
G. Transpulmonar (mmHg)	6	19,33±15,97	17,5	4	44
Qp/Qs	11	1,93±1,60	1,18	0,82	6,1

## EVENTO ADVERSO SIMPLES MORTE (3 MESES)

Variável (média ± dp)	n	Morto (n total = 5)	n	Vivo (n total = 58)	Valor p
NT-ProBNP (pg/ml)	5	6075,6±7384,3	41	2909,27±5190,28	ns
Acido Úrico (ng/ml)	4	7,2±4,89	41	7,41±7.07	ns

Género	Morto	Vivo	Total	Valor p
Masculino	4 (80%)	15 (25,9%)	19 (30,2%)	<b>0,011</b>
Feminino	1 (20%)	43 (74,1%)	44 (69,8%)	
Total	5	58	64	

Classe Funcional	Morto	Vivo	Total	Valor p
II	0	11 (32,4%)	11 (28,9%)	<b>Teste Não Aplicável</b>
III	1 (25%)	21 (61,8%)	22 (57,9%)	
IV	3 (75%)	2 (5,9%)	5 (13,2%)	
Total	4 (100%)	34 (100%)	38 (100%)	

Shunt E-D	Morto	Vivo	Total	Valor p
Ausente	5 (100%)	45 (86,5%)	50 (87,7%)	<b>0,381</b>
Presente	0	7 (13,5%)	7 (12,3%)	
Total	5 (100%)	52 (100%)	57 (100%)	

Shunt D-E	Morto	Vivo	Total	Valor p
Ausente	5 (100%)	50 (96,2%)	55 (96,5%)	<b>Teste Não Aplicável</b>
Presente	0	2 (3,8%)	2 (3,5%)	
Total	5 (100%)	52 (100%)	57 (100%)	

Grupo	Morto	Vivo	Total	Valor p
I	0	13 (34,2%)	13 (31,9%)	<b>Não Aplicável</b>
II	0	7 (18,4%)	7 (16,7%)	
III	2 (50%)	12 (31,6%)	14 (33,3%)	
IV	2 (50%)	6 (15,8%)	8 (19%)	
Total	4 (100%)	38 (100%)	42 (100%)	

Resposta TVR	Morto	Vivo	Total	Valor p
Positivo	1 (20%)	4 (6,9%)	5 (7,9%)	Teste Não Aplicável
Negativo	0	11 (19%)	11 (17,5%)	
Resposta Parcial	1 (24,1%)	14 (20%)	15 (23,8%)	
Não realizado	3 (50%)	29 (60%)	32 (50,8%)	
Total	5 (100%)	58 (100%)	63 (100%)	

Fármaco	Morto	Vivo	Total	Valor p
Adenosina	1 (20%)	11 (20%)	12 (19%)	Teste Não Aplicável
Oxido Nítrico	1 (20%)	18 (31%)	19 (30,2%)	
Nenhum	3 (60%)	29 (50%)	32 (50,8%)	
Total	5 (100%)	58 (100%)	63 (100%)	

PRVP	Morto	Vivo	Total	Valor p
Hereditariedade	0	1 (1,7%)	1 (1,6%)	Teste Não Aplicável
TEP	2 (40%)	6 (10,3%)	8 (12,7%)	
DTC	0	11 (17,5%)	11 (17,5%)	
DCC	0	7 (11,1%)	7 (11,1%)	
AHC	0	1 (1,6%)	1 (1,6%)	
DPC	2 (40%)	12 (20,7%)	14 (22,2%)	
Idiopática	0	5 (8,6%)	5 (7,9%)	
Outras	1 (20%)	15 (25,9%)	16 (25,4%)	
Total	5 (100%)	58 (100%)	63 (100%)	

Variável (média±dp)	n	Morto ( n total = 5)	n	Vivo (n total = 58)	Valor p
Frequência Cardíaca (bpm)	5	83,20±16,41	56	79,86±15,99	ns
Pressão Ao (mmHg)	5	131,80±44,29	52	128,81±24,40	ns
Pressão AP (s) (mmHg)	5	65,20±24,20	58	62,81±19,73	ns
Pressão AP (m) (mmHg)	5	39,40±9,68	58	40,41±10,83	ns
Pressão VD (s) (mmHg)	5	61,00±18,40	53	65,04±22,87	ns
Pressão VD (td) (mmHg)	4	13,50±8,26	53	13,55±7,29	ns
Pressão AD (m) (mmHg)	5	12,40±6,99	56	12,94±7,43	ns
Pressão AE (m) (mmHg)	1	10,00±	5	18,40±8,56	ns
Pressão CP (m) (mmHg)	5	12,80±4,15	49	15,49±7,93	ns
Pressão VE (td) mmHg	4	17,75±7,67	46	17,11±8,76	ns
Saturação AO (%)	5	93,60±1,67	53	94,21±4,15	ns
Saturação AP (%)	5	53,00±17,79	53	65,30±10,64	ns
Saturação VD (%)	5	53,40±17,92	44	64,70±10,12	ns
Saturação AD (%)	5	55,80±16,51	42	67,90±9,97	ns

<b>Saturação VCS (%)</b>	5	57,80±13,77	47	63,62±11,09	ns
<b>Saturação VCI (%)</b>	5	56,20±20,46	48	68,10±11,67	ns
<b>Débito Cardíaco Fick</b>	5	3,43±1,32	40	8,47±31,24	ns
<b>Índice Cardíaco Fick</b>	5	1,99±0,88	39	1,95±0,58	ns
<b>R. Vascular Sistêmica</b>	5	1935,80±428,91	46	2418,19±2180,51	ns
<b>R. Pulmonar Total</b>	5	834,84±311,85	51	1031,86±600,10	ns
<b>Índice Contractilidade VD</b>	4	608,50±103,21	51	630,57±263,53	ns
<b>G. Transpulmonar (mmHg)</b>	1	5,00±	5	22,20±16,04	ns

## EVENTO ADVERSO SIMPLES MORTE (6 MESES)

Variável (média ± dp)	n	Morto (n total) = 7	n	Vivo (n total) = 56	Valor p
NT-ProBNP (pg/ml)	5	6075,6±7384	41	2909,27±5190,28	ns
Acido Úrico (ng/ml)	5	8,04±4,63	40	7,3±7,13	ns

Género	Morto	Vivo	Total	Valor p
Masculino	4 (57,1%)	15(26,8%)	19 (30,2%)	ns
Feminino	3 (42,9%)	41 (73,2%)	45 (69,8%)	
Total	7 (100%)	56 (100%)	63 (100%)	

Classe Funcional	Morto	Vivo	Total	Valor p
II	0	11 (32,4%)	11 (28,9%)	Teste Não Aplicável
III	1 (25%)	21 (61,8%)	22 (57,9%)	
IV	3 (75%)	2 (5,9%)	5 (13,2%)	
Total	4 (100%)	34 (100%)	38 (100%)	

Shunt E-D	Morto	Vivo	Total	Valor p
Ausente	6 (100%)	44 (86,3%)	50 (87,7%)	ns
Presente	0	7 (13,7%)	7 (12,3%)	
Total	6 (100%)	51 (100%)	57 (100%)	

Shunt D-E	Morto	Vivo	Total	Valor p
Ausente	6 (100%)	49 (96,1%)	55	ns
Presente	2 (3,9%)	0	2	
Total	8 (100%)	49 (100%)	57 (100%)	

Grupo	Morto	Vivo	Total	Valor p
I	0	13 (34,2%)	13 (31%)	Teste Não Aplicável
II	0	7 (18,4%)	7 (10,7%)	
III	2 (50%)	12 (31,6%)	14 (33,3%)	
IV	2 (50%)	6 (15,8%)	8 (19%)	
Total	4 (100%)	38 (100%)	42 (100%)	

Resposta TVR	Morto	Vivo	Total	Valor p
Positivo	1 (14,3%)	4 (7,1%)	5 (7,9%)	Teste Não Aplicável
Negativo	1 (14,3%)	10 (17,9%)	11 (17,5%)	
Resposta Parcial	1 (14,3%)	14 (25%)	15 (23,8%)	
Não realizado	4 (57,1%)	28 (50%)	32 (50,8%)	
Total	7 (100%)	56 (100%)	63 (100%)	

Fármaco	Morto	Vivo	Total	Valor p
Adenosina	1 (14,3%)	11 (19,6%)	12 (19%)	Teste Não Aplicável
Oxido Nítrico	2 (28,6%)	17 (30,4%)	19 (30,2%)	
Nenhum	4 (57,1%)	28 (50%)	32 (50,8%)	
Total	7 (100%)	56 (100%)	63 (100%)	

PRVP	Morto	Vivo	Total	Valor p
Hereditariedade	0	1 (1,8%)	1 (1,6%)	Teste Não Aplicável
TEP	2 (28,6%)	6 (10,7%)	8 (12,7%)	
DTC	0	11 (19,6%)	11 (17,5%)	
DCC	0	7 (12,5%)	7 (11,1%)	
AHC	0	1 (1,8%)	1 (1,6%)	
DPC	2 (28,6%)	12 (21,4%)	14 (22,2%)	
Idiopática	0	5 (8,9%)	5 (7,9%)	
Outras	3 (42,9%)	13 (23,2%)	16 (25,4%)	
Total	7 (100%)	56 (100%)	63 (100%)	

Variável (média±dp)	n	Morto (n total) = 7	n	Vivo (n total) = 56	Valor p
Frequência Cardíaca (bpm)	7	91,14±19,10	54	78,70±15,07	ns
Pressão Ao (mmHg)	6	134,50±40,16	51	128,43±24,49	ns
Pressão AP (s) (mmHg)	7	69,29±21,40	56	62,21±19,77	ns
Pressão AP (m) (mmHg)	7	43,00±10,28	56	40,00±10,77	ns
Pressão VD (s) (mmHg)	7	65,71±18,74	51	64,55±23,02	ns
Pressão VD (td) (mmHg)	6	12,33±6,77	51	13,69±7,39	ns
Pressão AD (m) (mmHg)	7	11,57±5,88	54	13,07±7,54	ns
Pressão AE (m) (mmHg)	1	10,00±	5	18,40±8,50	ns
Pressão CP (m) (mmHg)	7	15,57±5,82	47	15,19±7,96	ns
Pressão VE (td) mmHg	5	18,40±6,80	45	17,02±8,84	ns
Saturação AO (%)	6	93,17±1,83	52	94,27±4,17	ns
Saturação AP (%)	6	54,67±16,43	52	65,34±10,74	ns
Saturação VD (%)	6	54,83±16,41	43	64,77±10,23	ns
Saturação AD (%)	6	56,17±14,80	41	68,15±9,97	ns

<b>Saturação VCS (%)</b>	6	58,83±13,29	46	63,40±11,17	ns
<b>Saturação VCI (%)</b>	6	57,50±18,57	47	68,19±11,78	ns
<b>Débito Cardíaco Fick</b>	6	3,57±1,23	39	8,58±31,64	ns
<b>Índice Cardíaco Fick</b>	6	2,10±0,83	38	1,94±0,58	ns
<b>R. Vascular Sistémica</b>	6	1968,07±391,69	45	2424,61±2204,71	ns
<b>R. Pulmonar Total</b>	6	888,07±307,90	50	1029,41±665,94	ns
<b>Índice Contractilidade VD</b>	6	659,17±130,73	49	625,6±266,72	ns
<b>G. Transpulmonar (mmHg)</b>	1	5,0±	5	22,20±16,04	ns
<b>Qp/Qs</b>	0		10	1,51±0,84	ns

## EVENTO ADVERSO SIMPLES MORTE (12 MESES)

Variável (média ± dp)	n	Morto (n total) = 11	n	Vivo (n total) = 43	Valor p
NT-ProBNP (pg/ml)	8	6562,75±7856,51	29	2000,52±4135,77	<b>0,018</b>
Acido Úrico (ng/ml)	8	7,87±3,55	29	7,74±8,32	ns

Género	Morto	Vivo	Total	Valor p
Masculino	6 (54,5%)	12 (27,9%)	18 (33,3%)	ns
Feminino	5 (45,5%)	31 (72,1%)	36 (66,7%)	
Total	11 (100%)	43 (100%)	54 (100%)	

Classe Funcional	Morto	Vivo	Total	Valor p
II	1 (2,5%)	6 (25%)	7 (21,9%)	Teste Não Aplicável
III	4 (50%)	16 (60,7%)	20 (62,5%)	
IV	3 (37,5%)	2 (8,3%)	5 (15,6%)	
Total	8 (100%)	24 (100%)	32 (100%)	

Shunt D-E	Morto	Vivo	Total	Valor p
Ausente	9 (90%)	40 (100%)	49 (98%)	<b>0,043</b>
Presente	1 (10%)	0	1 (2%)	
Total	10 (100%)	40 (100%)	50 (100%)	

Shunt E-D	Morto	Vivo	Total	Valor p
Ausente	9 (90%)	35 (87,5%)	44 (88,9%)	ns
Presente	1 (10%)	5 (12,5%)	6 (12,0%)	
Total	10 (100%)	40 (100%)	50 (100%)	

Grupo	Morto	Vivo	Total	Valor p
I	1 (14,3%)	9 (32,1%)	10 (28,6%)	Teste Não Aplicável
II	1 (14,3%)	5 (17,9%)	6 (17,1%)	
III	3 (42,9%)	8 (28,6%)	11 (31,4%)	
IV	2 (28,6%)	6 (21,4%)	8 (22,9%)	
Total	7 (100%)	28 (100%)	35 (100%)	

Resposta TVR	Morto	Vivo	Total	Valor p
Positivo	2 (18,2%)	3 (7,0%)	5 (9,3%)	Teste Não Aplicável
Negativo	1 (9,1%)	8 (18,6%)	9 (16,7%)	
Resposta Parcial	2 (18,2%)	13 (30,2%)	15 (27,8%)	
Não realizado	6 (54,5%)	19 (44,2%)	25 (46,3%)	
Total	11 (100%)	43 (100%)	54 (100%)	

Fármaco	Morto	Vivo	Total	Valor p
Adenosina	1 (9,1%)	11 (25,6%)	12 (22,2%)	ns
Oxido Nítrico	4 (36,4%)	13 (30,2%)	17 (31,5%)	
Nenhum	6 (54,5%)	19 (44,2%)	25 (46,3%)	
Total	11 (100%)	43 (100%)	54 (100%)	

PRVP	Morto	Vivo	Total	Valor p
Hereditariedade	0	0	0	Teste Não Aplicável
TEP	2 (18,2%)	6 (14,0%)	8 (14,8%)	
DTC	0	9 (20,9%)	9 (16,7%)	
DCC	1 (9,1%)	5 (11,6%)	6 (11,1%)	
AHC	1 (9,1%)	0	1 (1,9%)	
DPC	3 (27,3%)	8 (18,6%)	11 (20,4%)	
Idiopática	0	5 (11,6%)	5 (9,3%)	
Outras	4 (36,4%)	10 (23,3%)	14 (25,9%)	
Total	11 (100%)	43 (100%)	54 (100%)	

Variável (média±dp)	n	Morto (n total) = 11	n	Vivo (n total) = 43	Valor p
Frequência Cardíaca (bpm)	11	84,55±20,74	41	77,27±13,56	ns
Pressão Ao (mmHg)	9	132,78±33,23	39	131,41±24,96	ns
Pressão AP (s) (mmHg)	11	71,82±20,90	43	62,35±19,77	ns
Pressão AP (m) (mmHg)	11	43,36±10,25	43	40,23±10,94	ns
Pressão VD (s) (mmHg)	11	68,18±25,80	41	64,63±22,71	ns
Pressão VD (td) (mmHg)	10	16,30±8,43	41	13,39±8,78	ns
Pressão AD (m) (mmHg)	11	14,72±7,62	41	13,49±7,54	ns
Pressão AE (m) (mmHg)	2	18,00±11,31	3	19,66±7,09	ns
Pressão VE (td) mmHg	9	21,11±7,32	35	16,94±8,37	ns
Saturação AO (%)	10	94,03±4,29	39	94,60±3,27	ns
Saturação AP (%)	10	61,70±16,06	39	64,51±11,62	ns
Saturação VD (%)	10	57,60±15,03	34	64,71±10,47	ns

<b>Saturação AD (%)</b>	8	58,87±13,52	35	67,71±10,66	ns
<b>Saturação VCS (%)</b>	10	65,90±15,03	37	62,24±11,03	ns
<b>Saturação VCI (%)</b>	10	64,50±17,33	37	68,24±12,43	ns
<b>Débito Cardíaco Fick</b>	8	3,56±1,26	31	9,73±35,52	ns
<b>Índice Cardíaco Fick</b>	7	1,99±0,81	31	1,85±0,53	ns
<b>R. Vascular Sistémica</b>	9	1912,23±790,93	36	2636,16±2390,44	ns
<b>R. Pulmonar Total</b>	10	995,12±487,66	37	1081,90±644,74	ns
<b>Índice Contractilidade VD</b>	10	693,60±282,84	39	616,18±249,50	ns
<b>G. Transpulmonar (mmHg)</b>	1	5,0±	5	22,2±16,04	ns
<b>Qp/Qs</b>	2	0,93±0,15	7	1,76±0,90	ns

## EVENTO ADVERSO SIMPLES MORTE (24 MESES)

Variável (média ± dp)	n	Morto (n total) = 14	n	Vivo (n total) = 40	Valor p
NT-ProBNP (pg/ml)	9	5979,77±7554,33	28	2024,97±4209,53	<b>0,023</b>
Acido Úrico (ng/ml)	11	7,59±3,23	14	7,84±8,77	ns

Género	Morto	Vivo	Total	Valor p
Masculino	6 (42,9%)	12 (30,0%)	18 (33,3%)	ns
Feminino	8 (57,1%)	28 (70%)	36 (66,7%)	
Total	14 (100%)	40 (100%)	54 (100%)	

Classe Funcional	Morto	Vivo	Total	Valor p
II	1 (12,5%)	6 (25%)	7 (21,9%)	Teste Não Aplicável
III	4 (50%)	16 (66,7%)	20 (62,5%)	
IV	3 (37,5%)	2 (8,3%)	5 (15,6%)	
Total	8 (100%)	24 (100%)	32 (100%)	

Shunt D-E	Morto	Vivo	Total	Valor p
Ausente	12(92,3%)	37 (100%)	49 (98%)	ns
Presente	1 (7,7%)	0	1 (2,0%)	
Total	13 (100%)	37 (100%)	50 (100%)	

Shunt E-D	Morto	Vivo	Total	Valor p
Ausente	11 (84,6%)	33 (89,2%)	44 (88,0%)	ns
Presente	2(15,4%)	4 (10,8%)	6 (12,9%)	
Total	13 (100%)	37 (100%)	50 (100%)	

Grupo	Morto	Vivo	Total	Valor p
I	1 (14,3%)	9 (32,1%)	10 (28,6%)	Teste Não Aplicável
II	1 (14,3%)	5 (17,9%)	6 (17,1%)	
III	3 (42,9%)	8 (28,6%)	11 (31,4%)	
IV	2 (28,6%)	6 (21,4%)	8 (22,9%)	
Total	7 (100%)	28 (100%)	35 (100%)	

Resposta TVR	Morto	Vivo	Total	Valor p
Positivo	2 (14,3%)	3 (7,5%)	5 (9,3%)	Teste Não Aplicável
Negativo	2 (14,3%)	7 (17,5%)	9 (16,7%)	
Resposta Parcial	3 (21,4%)	12 (30%)	15 (27,8%)	
Não realizado	7 (50%)	18 (45%)	25 (46,3%)	
Total	14 (100%)	40 (100%)	54 (100%)	

Fármaco	Morto	Vivo	Total	Valor p
Adenosina	3 (21,4%)	9 (22,5%)	12 (22,2%)	ns
Oxido Nítrico	4 (28,6%)	13 (32,5%)	17 (31,5%)	
Nenhum	7 (50%)	18 (45%)	25 (46,3%)	
Total	14 (100%)	40 (100%)	54 (100%)	

PRVP	Morto	Vivo	Total	Valor p
Hereditariedade	0	0	0	Teste Não Aplicável
TEP	2 (14,3%)	6 (15%)	8 (14,8%)	
DTC	0	9 (22,5%)	9 (16,7%)	
DCC	1 (7,1%)	5 (12,5%)	6 (11,1%)	
AHC	1 (7,1%)	0	1 (1,9%)	
DPC	3 (21,4%)	8 (20,0%)	11 (20,4%)	
Idiopática	2 (14,3%)	3 (7,5%)	5 (9,3%)	
Outras	5 (35,7%)	9 (22,5%)	14 (25,9%)	
Total	14 (100%)	40 (100%)	54 (100%)	

Variável (média±dp)	n	Morto (n total) = 14	n	Vivo (n total) = 40	Valor p
Frequência Cardíaca (bpm)	14	81,71±19,28	38	77,74±13,87	ns
Pressão Ao (mmHg)	12	129,00±29,40	36	132,50±25,58	ns
Pressão AP (s) (mmHg)	14	68,36±19,90	40	62,85±20,32	ns
Pressão AP (m) (mmHg)	14	42,36±10,03	40	40,35±11,11	ns
Pressão VD (s) (mmHg)	14	66,14±23,01	38	65,10±23,55	ns
Pressão VD (td) (mmHg)	13	15,84±7,65	38	13,31±6,94	ns
Pressão AD (m) (mmHg)	14	16,43±8,12	38	12,76±7,11	ns
Pressão AE (m) (mmHg)	2	18,00±11,31	3	19,66±7,09	ns
Pressão CP (m) (mmHg)	11	18,00±8,58	34	15,03±7,14	ns
Pressão VE (td) mmHg	11	21,27±8,76	33	16,64±7,89	ns
Saturação AO (%)	12	94,58±4,40	37	94,00±2,97	ns
Saturação AP (%)	12	63,46±15,77	37	64,09±11,51	ns
Saturação VD (%)	10	57,60±15,03	34	64,71±10,47	ns
Saturação AD (%)	9	62,11±15,94	34	67,11±10,23	ns

<b>Saturação VCS (%)</b>	12	66,67±13,84	35	61,77±11,11	ns
<b>Saturação VCI (%)</b>	12	68,08±17,79	36	67,25±12,00	ns
<b>Débito Cardíaco TD</b>	0		1	2,59±	ns
<b>Débito Cardíaco Fick</b>	8	3,56±1,26	31	9,73±35,52	ns
<b>Índice Cardíaco TD</b>	1	2,3±	0		ns
<b>Índice Cardíaco Fick</b>	7	1,99±0,81	31	1,85±0,53	ns
<b>R. Vascular Sistémica</b>	11	1812,76±741,32	34	2710,92±2440,65	ns
<b>R. Pulmonar Total</b>	12	961,42±481,60	35	1098,41±651,82	ns
<b>Índice Contractilidade VD</b>	12	654,25±272,27	37	624,76±253,30	ns
<b>G. Transpulmonar (mmHg)</b>	2	24,50±27,58	4	16,75±12,04	ns
<b>Qp/Qs</b>	4	0,98±0,16	5	2,06±0,91	ns

## REGRESSÃO LOGÍSTICA

Variável	OR	IC (95%)	Valor p
Género	0,129	0,012-1,393	ns
Saturação AD	0,924	0,842-1,013	ns

Variável	OR	IC 95%	Valor p
Saturação AD	0,912	0,041-0,99	0,028

Variável	OR	IC 95%	Valor p
Género	0,095	0,012-0,757	0,026
Log NT-ProBNP	7,89	1,235-50,389	0,029

Variável	OR	IC 95%	Valor p
Log NT-ProBNP	5,466	1,163-25,689	0,031

## ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

Variável	HR	IC 95%	Valor p
Género	0,135	10,026-0,713	0,029
Log NT-ProBNP	5,529	1,187-25,756	0,018

Variável	HR	IC 95%	Valor p
Log NT-ProBNP	3,072	1,043-9,048	0,042

## ANÁLISE CORRELACIONAL

### NT-proBNP

Variável	n	rSpearman	Valor p
Pressão AP (m)	64	0,936	0,000
Pressão VD (s)	59	0,887	0,000
I. Contractilidade do VD	56	0,579	0,000
Pressão AD (m)	62	-0,257	0,044
Saturação AP	59	-0,352	0,006
Saturação VD	50	-0,377	0,007
Saturação AD	48	-0,374	0,009
Índice Cardíaco (Fick)	44	-0,312	0,039
Resistência Pulmonar Total	57	0,743	0,000
Saturação VCI	54	-0,357	0,008

### SATURAÇÃO DE O<sub>2</sub> NA AURICULA DIREITA

Variável	n	R Spearman	Valor p
Débito Cardíaco (Fick)	39	0,480	0,002
Índice Cardíaco (Fick)	39	0,708	0,000
Qp/Qs	8	0,707	0,050
Resistência Pulmonar Total	48	-0,638	0,000
Saturação VCS	46	0,605	0,000
Saturação VCI	47	0,699	0,000

### 8.3 ANEXO III (AUTORIZAÇÃO DO DIRECTOR DE SERVIÇO DE CARDIOLOGIA DO CHLN – HSM)

#### Declaração

Para os devidos efeitos se declara que o Serviço de Cardiologia I do Hospital de Santa Maria (CHLN) promove a realização do Projecto de Investigação "*Factores Prognósticos da Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) - Importância do CCD na Avaliação Diagnóstica e Prognóstica da HAP*", proposto para Dissertação de Mestrado do Técnico de Cardiopneumologia João Tiago Coelho, tendo como Orientadores o Dr. António Nunes Diogo e o Dr. Eduardo I. Oliveira.

Lisboa, 26 de Abril de 2012



---

Dr. A. Nunes Diogo  
Director do Serviço Cardiologia I

## 8.4 ANEXO IV (SUBMISSÃO DO PROJECTO DE INVESTIGAÇÃO À COMISSÃO DE ÉTICA)

Exmo. Senhor  
Prof. Doutor João Lobo Antunes  
Ilustre Presidente da Comissão de Ética do CHLN

Lisboa, 26 de Abril de 2012

**Assunto:** Projecto de Investigação Clínica do Serviço de Cardiologia I do CHLN-HSM para obtenção do parecer da Comissão de Ética do CHLN-HSM.

Venho submeter à Comissão de Ética do CHLN-HSM o Projecto de Investigação "*Factores Prognósticos da Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) - Importância do CCD na Avaliação Diagnóstica e Prognóstica da HAP*", proposto para Dissertação de Mestrado do Técnico de Cardiopneumologia João Tiago Coelho, tendo como Orientadores o Dr. António Nunes Diogo e o Dr. Eduardo I. Oliveira.

Ficando ao dispor para qualquer esclarecimento adicional, fico a aguardar o parecer da Comissão a que V. Exc<sup>ª</sup>. superiormente preside.

Com elevada consideração,



Dr. A. Nunes Diogo  
Director Serviço Cardiologia I - CHLN

## 8.5 ANEXO V (PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA)

Lisboa, 23 de Julho de 2012

**Assunto:** Projecto de Investigação "Factores prognósticos da Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) - Importância do Cateterismo Cardíaco Direito (CCD) na avaliação diagnóstica e prognóstica da HAP"

*Relator - Prof. Doutor António Vaz Carneiro*

Pela presente informamos que o projecto citado em epígrafe obteve, na reunião realizada em 5 de Julho de 2012, parecer favorável da Comissão de Ética.

Mais se informa que o referido Estudo foi enviado ao Director Clínico, Prof. Dr. Correia da Cunha, a fim de obter a autorização final para a sua realização.

Com os melhores cumprimentos,

O Presidente da Comissão de Ética para a Saúde



Prof. Doutor João Lobo Antunes

## 8.6 ANEXO VI (PARECER DO DIRECTOR CLÍNICO DO CHLN-HSM)

Exmo. Senhor  
Cardiopneumologista João Tiago Coelho  
Serviço de Cardiologia I  
Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE

Refª PCA - 17.SET.2012 - 0614

**Assunto:** Projecto de Investigação “Factores prognósticos da Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) - Importância do Cateterismo Cardíaco Direito (CCD) na avaliação diagnóstica e prognóstica da HAP”.

Tenho o prazer de informar V. Exa. que o projecto de investigação em epígrafe foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do CHLN, e autorizado pelo Conselho de Administração em 13 de Setembro de 2012.

Com os melhores cumprimentos,



O Presidente do Conselho de Administração



Prof. Dr. J. A. Correia da Cunha

