

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

PIETRO VALENTIN WALTRICK BERNARDI

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM HIPERTENSÃO
ARTERIAL PULMONAR DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA DO SUL DO
BRASIL**

Florianópolis

2023

PIETRO VALENTIN WALTRICK BERNARDI

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES
COM HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR DE UM
CENTRO DE REFERÊNCIA DO SUL DO BRASIL**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação em
Medicina. Orientador: Dr. Roger Pirath
Rodrigues. Coorientadora: Dra. Leila Leila
John Marques Steidle**

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2023

PIETRO VALENTIN WALTRICK BERNARDI

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES
COM HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR DE UM
CENTRO DE REFERÊNCIA DO SUL DO BRASIL**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação em
Medicina**

Presidente do colegiado: Dr. Edevard José de Araújo

Professor orientador: Dr. Roger Pirath Rodrigues

Professora coorientadora: Dra. Leila John Marques Steidle

Florianópolis

Bernardi, Pietro Valentin Waltrick
Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com hipertensão arterial pulmonar de um centro de referência de Santa Catarina.
Pietro Valentin Waltrick Bernardi. – Florianópolis, 2023.
22p.

Orientador: Roger Pirath Rodrigues
Coorientadora: Leila John Marques Steidle
Artigo científico (TCC) – Universidade Federal de Santa Catarina –
Curso de Graduação em Medicina

1. Hipertensão arterial pulmonar 2. Hipertensão pulmonar 3.
Epidemiologia 4. Brasil.

Universidade Federal de Santa Catarina

2023

Dedico este trabalho à constante parceria e comprometimento da equipe de pneumologia do HU-UFSC, que foi responsável não só por minha introdução à pesquisa no âmbito médico, mas também por fornecer as ferramentas e o ambiente necessários para que eu me tornasse o médico que pretendo ser.

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES
COM HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR DE UM
CENTRO DE REFERÊNCIA DO SUL DO BRASIL**

**Clinical-Epidemiological Profile of Patients With Pulmonary Arterial
Hypertension in a Reference Center in Southern Brazil**

Pietro Valentin Waltrick Bernardi, Marlon Junior Castanha, Dr. Roger Pirath Rodrigues, Dra.
Leila John Marques Steidle

Departamento de Clínica Médica

pietrovwb@gmail.com, marloncastanha@gmail.com, rogerpirath@hotmail.com,
leilajms@uol.com.br

Florianópolis, Santa Catarina

RESUMO

Contexto: Hipertensão arterial pulmonar (HAP) é um subtipo de hipertensão pulmonar (HP) caracterizado por vasoconstrição e remodelamento da artéria pulmonar, eventualmente levando a piora na função cardíaca direita, menor status funcional, e óbito, se não tratada. Possui muitas possíveis etiologias, e não há estudos sobre o perfil dos pacientes de Santa Catarina.

Objetivo: Realizar uma análise retrospectiva das características clínico-epidemiológicas dos pacientes atendidos com hipertensão arterial pulmonar no centro de referência em Hipertensão Pulmonar do Hospital Universitário-UFSC.

Metodologia: Este trabalho, um estudo observacional descritivo transversal, fez parte do projeto ResPHirar, uma coorte multicêntrica com dados obtidos via consulta de prontuários. Foram catalogados 58 pacientes, homens ou mulheres acima de 16 anos, com diagnóstico de HAP através de cateterismo cardíaco direito. Foram incluídos no estudo os pacientes com data inicial do diagnóstico de 01 de janeiro de 2006 até 31 de janeiro de 2019; todos os dados coletados foram referentes à data do diagnóstico de HP.

Resultados: Foram encontrados dados demográficos intermediários entre o perfil dos países em desenvolvimento e os desenvolvidos. A etiologia predominante da HAP foi a associada a doença do tecido conjuntivo, com 23 (39,7%) dos casos, seguida pela idiopática (17; 29,3%), a secundária a cardiopatia congênita (9; 15,5%), e então as demais. Os pacientes do estudo tendem a estratificação de risco intermediária.

Conclusões: Nossos achados revelaram um perfil clínico-epidemiológico intermediário entre aqueles do mundo em desenvolvimento e o desenvolvido e uma inesperada predominância da HAP secundária a doenças do tecido conjuntivo.

Palavras-chave: Hipertensão arterial pulmonar; Hipertensão pulmonar; Epidemiologia; Brasil.

ABSTRACT

Context: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a subtype of pulmonary hypertension (PH) characterized by vasoconstriction and remodeling of the pulmonary artery, eventually leading to worsening of right heart function, lower functional status, and death if left untreated. It has many possible etiologies, and there are no studies on the profile of patients in Santa Catarina.

Objective: To perform a retrospective analysis of the clinical-epidemiological characteristics of patients with pulmonary arterial hypertension undergoing treatment at the UFSC University Hospital pulmonary hypertension reference center.

Methodology: This study, of cross-sectional descriptive observational design, was part of the ResPHirar project, a multicenter cohort with data obtained through medical record consultation. Fifty-eight patients, men or women over 16 years of age, with a diagnosis of pulmonary arterial hypertension through right heart catheterization, were cataloged. Patients with an initial diagnosis date from January 1, 2006, to January 31, 2019, were included in the study, and all data collected were related to the date of PH diagnosis.

Results: Demographic data shows an intermediate profile between that of developing and developed countries. The predominant etiology of PAH was associated with connective tissue disease, with 23 (39.7%) of cases, followed by idiopathic (17; 29.3%), secondary to congenital heart disease (9; 15.5%), and then the remainder. The patients in the study tend to fall under intermediate risk stratification.

Conclusions: Our findings revealed an intermediate clinical-epidemiological profile between those of the developing world and the developed world and an unexpected predominance of PAH secondary to connective tissue diseases.

Keywords: Pulmonary arterial hypertension; Pulmonary hypertension; Epidemiology; Brazil.

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DC – Débito cardíaco

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica

HP – Hipertensão pulmonar

HAP - Hipertensão Arterial Pulmonar

IC – Índice cardíaco

PAS – Pressão arterial sistêmica

PMAP – Pressão média da artéria pulmonar

ResPHirar - Registro sul brasileiro de pacientes com hipertensão pulmonar

RVP – Resistência Vascular Pulmonar

TC6M – Teste de caminhada de 6 minutos

UFSC – Universidade Federal de Santa Catarina

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão pulmonar (HP) é uma doença rara e de prognóstico reservado que pode afetar pessoas de todas as idades, com inúmeras possíveis etiologias e mecanismos, bem como difícil manejo. Atualmente definida pela presença de pressão média na artéria pulmonar (PMAP) igual ou maior do que 20 mmHg em repouso através de cateterismo cardíaco direito (1), é uma síndrome clínica e hemodinâmica ampla, na maioria das vezes causada pelo aumento na resistência vascular pulmonar (RVP). A classificação mais recente da hipertensão pulmonar inclui cinco grupos, sendo o grupo 1 denominado Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP); a HAP, especificamente, é uma forma de vasculopatia proliferativa caracterizada por vasoconstrição e remodelamento da artéria pulmonar, com proliferação celular, fibrose, e microtrombose, eventualmente levando a piora na função cardíaca direita, menor status funcional, e óbito (2). Essas lesões histológicas são consideradas parcialmente reversíveis quando em grau menor, dado o fato que vários pacientes com boa resposta ao tratamento obtêm queda na RVP, e não só lentificação na sua progressão (3); ainda assim, é uma doença pouco compreendida, causada por uma interação complexa de mutações genéticas, mediadores vasculares, canais celulares disfuncionais, e inúmeros outros fatores.

A HP grupo 1 (HAP) é por sua vez subdividida em 6 etiologias (1): HAP idiopática, HAP hereditária, HAP associada a drogas ou toxinas, HAP associada a doenças do tecido conectivo, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), hipertensão portal, doença cardíaca congênita, ou esquistossomose, HAP com características de envolvimento venoso/capilar, e HP persistente do recém-nascido.

Ela afeta indivíduos de todas as idades, etnias, e gêneros, mas é mais comum em mulheres jovens e de meia-idade. Sua prevalência é atualmente desconhecida em grande parte do mundo (4), mas alguns registros europeus estimam que ocorra em torno de 25 casos por milhão (5)(6), sendo assim uma doença relativamente rara.

Por mais que a esquistossomíase pareça ser a principal causa de HAP mundialmente, dados de regiões onde ela não é endêmica (como é o caso do Sul do Brasil) parecem mostrar que a maioria dos casos são de etiologia idiopática (5,7); este é um subgrupo ainda mais característico de mulheres jovens, tanto em prevalência da doença em si quanto em presença de sintomas. O maior registro brasileiro feito até então, publicado em 2015 com 178 pacientes de um centro de referência de São Paulo (8), corrobora essa distribuição, também trazendo a HAP idiopática como a mais frequente, com 28,7% dos casos. Em seguida, ele traz a etiologia associada a doenças do tecido conectivo, com 25,8%; associada a esquistossomíase, com 19,7%; associada a hipertensão portal, com 10,7%; associada a doença cardíaca congênita, com 7,9%; seguida de outras ainda menos prevalentes.

O tratamento da HAP deve ser feito em centros especializados, pois é potencialmente danoso, especialmente se a etiologia na realidade pertence a outro subgrupo de HP. A escolha de tratamento HAP-específico inicial é primariamente baseado na estratificação de risco, dividida pelas Guidelines ESC/RS 2022 para Diagnóstico e Manejo da HP em 4 níveis: baixo, intermediário-baixo, intermediário-alto, e alto risco (1). Alternativamente, pode-se utilizar uma estratificação em 3 níveis de risco: baixo, médio, e alto, como demonstrado na figura 1 abaixo (9). Essa análise envolve, entre outros parâmetros, a determinação da classe funcional do paciente, avaliada pelas escalas New York Heart Association (NYHA) ou da Organização Mundial da Saúde (OMS), amplamente divididas em: classe 1 (sem sintomas com atividade física normal, funcionamento normal), classe 2 (leve limitação de atividade física; atividade física ordinária resulta em sintomas), classe 3 (limitação marcada de atividade física; atividade física leve resulta em sintomas), e classe 4 (incapaz de realizar qualquer atividade física sem desconforto; sintomas podem estar presentes até em repouso) (1). Outra importante ferramenta de avaliação de risco é o teste de caminhada de 6 minutos (TC6M). O teste avalia diversos dados do paciente, como a pressão arterial, SatO₂, e avaliação subjetiva da dispneia e dor; antes, durante, e depois de uma caminhada de duração de 6 minutos. A distância total percorrida é um marcador valioso de prognóstico e resposta ao tratamento (10). Após determinados estes indicadores e realizados os exames complementares relevantes, o tratamento é então individualizado baseado em fatores de risco, efeitos colaterais, comorbidades, e/ou disponibilidade.

No tratamento, não há evidência que favoreça uma classe medicamentosa específica; esta deve ser decidida pelo especialista manejando o caso. Ainda assim, por mais que pacientes com quadros muito leves possam ser tratados com monoterapia, a atual preferência é por terapia múltipla (1), com o objetivo de limitar a progressão da doença. Agentes terapêuticos incluem Sildenafil e Tadalafila (pela via do óxido nítrico), Ambrisentana e Bosentana (via da endotelina), Iloprost e Selexipag (via da prostaglandina), entre outros agentes menos convencionais (11). Uma pequena porção dos pacientes, em especial aqueles de etiologia idiopática, pode se beneficiar de terapia com bloqueadores de canal de cálcio, justificando a avaliação de reatividade da artéria pulmonar via cateterismo direito após administração de vasodilatador, em especial o óxido nítrico ou iloprost inalados (1,12).

O prognóstico da HAP é relativamente pobre; de acordo com o registro REVEAL, um grande registro norte-americano de pacientes de HAP que contemplou 55 centros e 3.515 pacientes, as taxas de sobrevida em 1 ano, 3 anos, e 5 anos são de 85%, 68%, e 57%, respectivamente (13). Se não tratada, a HAP tem o pior prognóstico entre todos os grupos de HP, porém este se torna comparável com o tratamento HP-específico adequado (14). Fatores de pior prognóstico incluem idade >50 anos, sexo masculino, e classes funcionais 3 ou 4 (13).

A última diretriz catarinense para o diagnóstico e tratamento da HAP, de 2021 (15), apresenta uma estratificação de risco abreviada baseada no registro europeu de HP COMPERA (16), com risco de morte em um ano baseado em alguns indicadores, dispostos a seguir:

Figura 1 – Estratificação de risco abreviada baseada no registro COMPERA

Determinantes prognósticos	Risco baixo <5%	Risco intermediário 5-10%	Risco alto >10%
Classe funcional	1, 2	3	4
Distância caminhada, em metros, no TC6M	>440	165-440	<165
BNP (ng/L)	<50	50-300	>300
NT-pró-BNP (ng/L)	<300	300-1400	>1400
Hemodinâmica	PAD <8mmHg	PAD 8-14mmHg	PAD >14mmHg
	IC $\geq$ 2,5L/min/m ²	IC 2-2,5L/min/m ²	IC <2L/min/m ²
	SvO2 >65%	SvO2 60-65%	SvO2 <60%

Fonte: adaptada de Hoeper MM, et al. (16) PAD = pressão no átrio direito; IC = índice cardíaco; SvO2 = Saturação venosa de O2.

Apesar de uma quantidade significativa de informações sobre HAP ter se acumulado ao longo das últimas décadas, a maioria dos dados e registros são referentes a populações dos EUA, Europa, e Ásia (5,6,17,18). Essa demanda por dados brasileiros levou à elaboração do projeto de Registro Sul Brasileiro de pacientes com hipertensão Pulmonar (ResPHirar), uma coorte observacional retrospectiva e multicêntrica que coletou dados de até 2019 de pacientes com HP de todo o Sul do Brasil. O maior e mais importante registro brasileiro de pacientes com HAP até então, de 2015, traz características epidemiológicas que diferem substancialmente daquelas encontradas nos países desenvolvidos (8), demonstrando o quanto foi importante o registro dos pacientes com HAP pelo projeto ResPHirar para o desenvolvimento de melhor compreensão da fisiopatologia, epidemiologia, estratificação de risco, e história natural da doença. O presente estudo busca contribuir para o conhecimento adquirido pelo projeto ResPHirar e orientar possíveis ajustes de políticas públicas voltados para a realidade dos pacientes de HAP catarinenses.

2. OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo realizar uma análise retrospectiva das características clínico-epidemiológicas dos pacientes atendidos com HP grupo 1 (ou HAP) no centro de referência em Hipertensão Pulmonar do Hospital Universitário-UFSC, de forma a aperfeiçoar o conhecimento da

patologia em questão e possibilitar melhor planejamento do cuidado em saúde, o qual só pode ser feito com base em dados epidemiológicos sólidos.

2.1 Objetivos específicos

Descrever o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com HAP do centro de referência de Santa Catarina e como este difere das demais regiões do país e do mundo.

Verificar a estratificação de risco abreviada dos pacientes conforme a mediana dos dados obtidos.

3. MÉTODOS

As informações demonstradas por este trabalho, na forma de estudo observacional descritivo transversal, são provenientes do supracitado projeto ResPHirar, uma coorte observacional retrospectiva e multicêntrica, desenhada para coletar a história médica, os sinais e sintomas clínicos, e os procedimentos diagnósticos e de tratamento de pacientes com HP sob cuidados médicos ideais. Foram, então, selecionados os casos de pacientes com HP grupo 1 (hipertensão arterial pulmonar, ou HAP) acompanhados no centro de referência em Hipertensão Pulmonar do estado de Santa Catarina, com o principal intuito de formar bases para futuras investigações conjuntas e relações epidemiológicas, bem como auxiliar na elaboração de futuras políticas públicas levando em consideração as particularidades de cada região, dada a escassez de dados epidemiológicos não só na região como no Brasil como um todo.

Para a inclusão dos pacientes no estudo, foi exigido que os mesmos tivessem uma avaliação clínica completa na qual cumprissem-se os critérios de inclusão, além de um manejo médico padrão. Foram selecionados pacientes, homens ou mulheres de qualquer idade desde que acima de 16 anos, com diagnóstico de HP grupo 1 (HAP) através de cateterismo cardíaco direito documentado dentro do período do estudo. Os critérios diagnósticos usados foram aqueles vigentes no período de elaboração do estudo, de forma que foi utilizado o corte de PMAP de 25mmHg, e não o atual 20mmHg; pelo mesmo motivo, não foram incluídos entre as etiologias de HAP avaliadas os subgrupos 5 (HAP com características de envolvimento venoso/capilar) ou 6 (HP persistente do recém-nascido), pois estes foram incluídos dentro da HP grupo 1 somente nas guidelines ESC/ERS de 2022 (1). Foram incluídos no estudo os pacientes com data inicial do diagnóstico de 01 de janeiro de 2006 até 31 de janeiro de 2019; durante esse período, todos os dados coletados foram referentes à data do diagnóstico de HP. Todos os pacientes com diagnóstico de HP fora do período especificado foram excluídos do estudo. De cada paciente, foram coletados os dados de: idade, sexo, etnia, etiologia da HAP, classe funcional NYHA, índice de massa corporal (IMC), distância percorrida no TC6M, alguns dados do cateterismo

cardíaco direito (PMAP, resistência vascular pulmonar, índice cardíaco), e dados laboratoriais relevantes para a estratificação de risco (BNP e NT-pró-BNP). Os dados foram obtidos dos prontuários dos pacientes; os mesmos não receberam nenhum tratamento, intervenção, ou recompensa como consequência da sua participação no registro.

Os dados serão apresentados como frequência absoluta e relativa (porcentagem) para variáveis categóricas, ou média e desvio padrão (DP), bem como mediana, para variáveis numéricas.

A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisas da Universidade Federal de Santa Catarina, em 28 de Outubro de 2018, sob o CAAE 73321517.7.2013.0121, anexada aqui como anexo 1. A ficha utilizada para coleta dos dados dos pacientes está anexada como apêndice 1, e o termo de consentimento livre e esclarecido fornecido aos pacientes está anexado como apêndice 2.

4. RESULTADOS

Abaixo, na Tabela 1, estão demonstrados os dados gerais encontrados para os 58 pacientes portadores de HAP contemplados no estudo. Nem todos os dados estavam disponíveis para todos os 58 pacientes; nestes casos, é citado à direita do parâmetro avaliado o número de pacientes para os quais este dado estava disponível. As porcentagens para cada parâmetro avaliado são referentes a este número.

Dos 58 pacientes, 46 (79,3%) eram mulheres. Dados de etnia estavam disponíveis para 41 dos 58 pacientes, dos quais 32 (78%) eram brancos e 9 (22%) não-brancos. A média de idade ao diagnóstico foi de 48,68 anos (+17,56). A etiologia predominante da HAP foi aquela associada a doença do tecido conjuntivo, com 23 (39,7%) dos casos, seguida pela idiopática (17; 29,3%), a secundária a cardiopatia congênita (9; 15,5%), e então as demais (hipertensão portal, hereditária, associada a drogas ou toxinas, e associada a HIV, com 4, 3, 1, e 1 caso respectivamente). A mais frequente classe funcional foi a classe 3, em 26 dos casos (45,6%), seguida da classe 2, em 21 casos (36,8%). Também foi registrado se o paciente estava vivo ou se já havia falecido no momento da coleta dos dados; ao todo, 43 (74,1%) estavam vivos, e 15 (25,9%) já haviam falecido.

Tabela 1 – Características gerais dos 58 pacientes portadores de HAP

Sexo* (n=58)

Feminino	46 (79,3%)
----------	------------

Etnia* (n=41)

Brancos	32 (78%)
---------	----------

Não-brancos	9 (22%)
-------------	---------

Etiologia da HAP* (n=58)

Associada a doença do tecido conjuntivo	23 (39,7%)
Idiopática	17 (29,3%)
Cardiopatía congênita	9 (15,5%)
Hipertensão portal	4 (6,9%)
Hereditária	3 (5,2%)
Associada a drogas ou toxinas	1 (1,7%)
Associada a HIV	1 (1,7%)

Classe funcional NYHA* (n=57)

Classe 1	7 (12,3%)
Classe 2	21 (36,8%)
Classe 3	26 (45,6%)
Classe 4	3 (5,3%)

Paciente vivo ou falecido, no momento da coleta de dados* (n=58)

Vivo	43 (74,1%)
Falecido	15 (25,9%)

Idade ao diagnóstico (anos) (n=54)**

Idade média	48,68 (DP 17,56)
Idade mediana	52,50

IMC (kg/m²) (n=55)**

IMC médio	27,99 (DP 14)
IMC mediano	24,8

Distância percorrida no TC6M (metros) (n=46)**

Distância média	401,11 (DP 108,09)
Distância mediana	407,5

*Valores expressos em n (número absoluto) e % (percentual); **Valores expressos em média e desvio-padrão (DP), bem como mediana.

Abaixo, na tabela 2, estão registrados os dados de características hemodinâmicas dos pacientes portadores de HAP, obtidas via cateterismo cardíaco direito, bem como as medidas de BNP e NT-pró-BNP, obtidas via exame laboratorial de sangue. O valor mediano da PMAP foi de 49mmHg, o da RVP foi de 7,3 Wood, e o do índice cardíaco foi de 2,4. A mediana do BNP foi de 254 pg/mL, e de NT-pró-BNP foi de 364pg/mL.

Tabela 2 – Características hemodinâmicas e laboratoriais dos 58 pacientes portadores de HAP

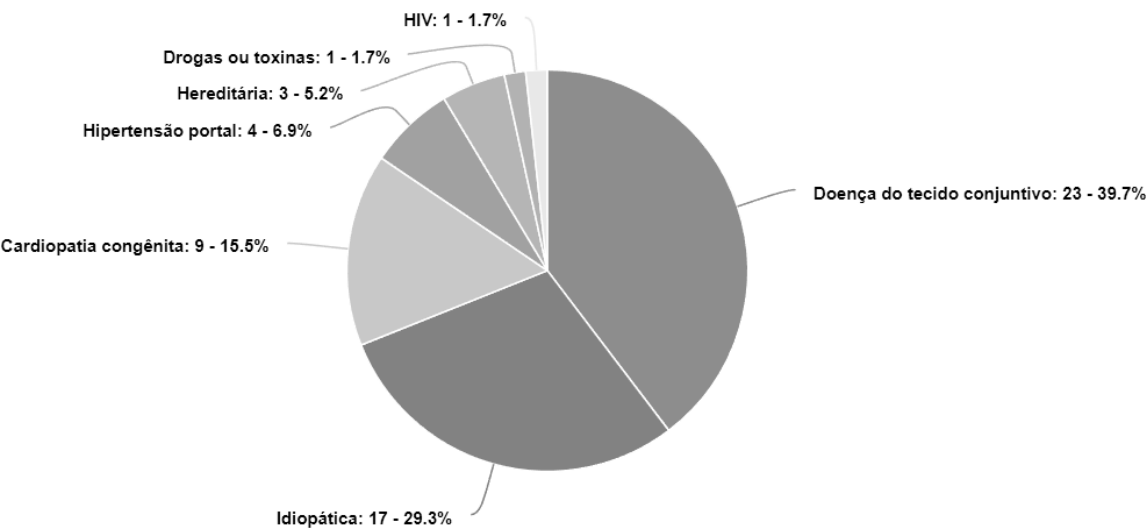
Parâmetro	Média e DP	Mediana
PMAP (mmHg)*; n=57	51,16 (DP 17,29)	49
RVP (Wood)*; n=45	9,58 (DP 6,86)	7,3
Índice Cardíaco*; n=35	2,78 (DP 1,72)	2,4
BNP (pg/mL)*; n=30	1318,60 (DP 2407,39)	254
NT-pró-BNP (pg/mL)*; n=23	725,32 (DP 820)	364

*Valores expressos em média e desvio-padrão (DP), bem como mediana.

PMAP = Pressão Média da Artéria Pulmonar; RVP = Resistência Vascular Pulmonar; BNP = Brain Natriuretic Peptide; NT-pró-BNP = molécula precursora do BNP

Na figura 2, demonstramos as etiologias de HAP dos pacientes estudados, conforme os resultados obtidos, em ordem de prevalência encontrada:

Figura 2: Etiologias da HAP dos pacientes estudados



Podemos retornar à estratificação de risco, destacando em **negrito** os valores da mediana dos pacientes estudados (figura 3, abaixo). Como não foram coletados dados referentes à pressão no átrio direito ou à saturação venosa de O₂, estes não estão destacados.

Figura 3 – Estratificação de risco da população estudada

Determinantes prognósticos	Risco baixo <5%	Risco intermediário 5-10%	Risco alto >10%
Classe funcional	1, 2	3	4
Distância caminhada, em metros, no TC6M	>440	165-440	<165
BNP (ng/L)	<50	50-300	>300
NT-pró-BNP (ng/L)	<300	300-1400	>1400
Hemodinâmica	PAD <8mmHg	PAD 8-14mmHg	PAD >14mmHg
	IC >2,5L/min/m ²	IC 2-2,5L/min/m²	IC <2L/min/m ²
	SvO2 >65%	SvO2 60-65%	SvO2 <60%

Fonte: adaptada de Hoeper MM, et al. (16) PAD = pressão no átrio direito; IC = índice cardíaco; SvO₂ = Saturação venosa de O₂. Foram destacados em **negrito**, na tabela, os valores da mediana dos pacientes

encontrados neste estudo, quando disponíveis. PAD = pressão no átrio direito; IC = índice cardíaco; SvO2 = Saturação venosa de O2.

5. DISCUSSÃO

Os dados encontrados por este estudo são em grande parte condizentes com aqueles do resto do mundo: trata-se de uma doença relativamente rara, característica de mulheres jovens e de meia-idade, com sintomatologia de difícil manejo e prognóstico reservado. Pode-se observar uma tendência dos pacientes de Santa Catarina de ficarem mais próximos aos dados de países desenvolvidos do que dos dados brasileiros como um todo, indicando um perfil epidemiológico distinto, que precisa ser levado em consideração. A idade média ao diagnóstico, de 48,68, situa-se entre aquelas encontradas no estudo americano REVEAL, de 53, e no maior estudo brasileiro, de 46; o desvio-padrão também foi maior do que em ambos, possivelmente indicando uma maior heterogenicidade de idades (6,8). As taxas de sexo feminino foram equivalentes entre os três registros.

Salta aos olhos o fato de que a etiologia mais comum de HAP foi aquela associada a doenças do tecido conjuntivo. A principal etiologia da HAP mundialmente é a esquistossomíase, porém em locais onde ela não é endêmica, a principal é a idiopática; o resultado discrepante encontrado por este estudo pode ser parcialmente devido ao fato de que o ambiente de ambulatório da pneumologia no Hospital Universitário-UFSC é compartilhado com a equipe de reumatologia, que possui alta quantidade de pacientes com colagenoses, em especial. A proximidade entre as duas equipes facilita a execução de pareceres e avaliações multidisciplinares, de forma que mais diagnósticos das patologias relevantes são realizados. De qualquer forma, é valioso ter dados referentes a esses pacientes, pois sua resposta ao tratamento e progressão do quadro também podem ser diferentes daqueles encontrados nos demais subgrupos.

De forma geral, as etiologias predominantes da HAP em Santa Catarina se assemelham mais às aquelas encontradas em países desenvolvidos do que às etiologias predominantes no resto do mundo – é o caso, por exemplo, da porcentagem de HAP secundária a cardiopatias congênitas não corrigidas ou corrigidas tardiamente, que é muito maior do que a encontrada por este estudo nos registros de países em desenvolvimento (19,20), ou da total ausência de casos secundários a esquistossomíase. Isso aponta para um perfil populacional distinto do resto do mundo em desenvolvimento, e de fato, também do resto do Brasil, o que deve ser levado em conta ao planejar as políticas públicas relevantes à HP na região.

A classe funcional mais frequente foi a classe 3, porém longe de uma maioria absoluta; isso é complementado pelos resultados dos TC6M, nos quais a distância média caminhada foi de 401,11m,

porém com um elevado desvio-padrão, de 108,09m. Isso reflete a heterogenicidade da população estudada não só em etiologia mas também em velocidade de evolução, resposta ao tratamento, e momento da doença ao diagnóstico. Tem-se sugerido que uma mudança no TC6M de 14m a 30,5m caminhados já é clinicamente relevante (21), por isso a importância de avaliar a evolução não só na classe funcional e sintomatologia do paciente, mas também seu desempenho no TC6M.

Também destaca-se o elevado IMC médio encontrado entre os pacientes do estudo, com uma média de quase 28kg/m². Muito se discute sobre a correlação entre obesidade e HP (22,23), em especial a HAP, portanto o conhecimento de sua prevalência entre os pacientes com a patologia é útil para guiar futuros estudos e potenciais intervenções comportamentais.

Além disso, é muito valiosa a coleta, por parte desse estudo, de dados laboratoriais referentes a BNP e NT-pró-BNP dos pacientes estudados, visto que análises mais recentes apontam esses indicadores como mais sensíveis e preditores de prognóstico do que outros parâmetros (24,25), tornando sua inclusão na estratificação de risco importantíssima.

Baseado nestes dados, podemos perceber que a mediana dos pacientes contemplados neste estudo tendem a estratificação de risco intermediário (vide Figura 3), mais próximos do risco baixo do que do risco alto. Isso tem implicações favoráveis ao prognóstico, visto que a meta a longo-prazo do tratamento específico da HAP é manter o paciente dentro do grupo de baixo risco (1). Ainda assim, o fato de os pacientes se enquadrarem dentro da estratificação de risco intermediário significa que precisarão de terapia HP-específica e acompanhamento no centro de referência.

O presente trabalho vem para acrescentar dados epidemiológicos do mundo real, de uma doença pouco conhecida e que necessita de diagnóstico precoce devido a sua alta mortalidade e difícil manejo, em uma região com características epidemiológicas distintas do resto do Brasil. Assim, essa exploração do perfil clínico-epidemiológico dessa população é um excelente ponto de partida para a construção de estudos mais aprofundados; sugerimos estudos comparativos entre as diferentes etiologias, com acompanhamento a longo prazo e averiguação da resposta ao tratamento instituído, para ajudar a elucidar o prognóstico esperado dos nossos pacientes. Algumas limitações do nosso estudo incluem esta falta de follow-up em mais de um ponto no tempo, bem como aquelas inerentes ao mundo real, como a dificuldade de contatar pacientes para obtenção de dados, o que em alguns pontos limitou o tamanho da amostra. De qualquer forma, esperamos que nossos achados ajudem a compensar a escassez de dados sobre a HAP, em especial na região, bem como guiar futuros estudos e políticas públicas.

6. CONCLUSÃO

Os achados deste trabalho são em grande parte condizentes com aqueles encontrados no resto do mundo, porém com peculiaridades locais, parecendo demonstrar um perfil clínico-epidemiológico intermediário entre aqueles do mundo em desenvolvimento e o desenvolvido e uma inesperada predominância da HAP secundária a doenças do tecido conjuntivo.

Os pacientes de nosso estudo tendem à estratificação de risco intermediária, e este fato tem implicações favoráveis ao prognóstico.

Análise mais minuciosa do registro ResPHirar dará uma visão mais abrangente do perfil dos pacientes em todo o Sul do Brasil, dada a natureza multicêntrica do estudo, enquanto que o presente estudo é o primeiro a refletir o perfil dos pacientes de Santa Catarina, especificamente.

Na sequência, recomenda-se a complementação deste estudo com projetos que avaliem a sobrevida e resposta ao tratamento dos pacientes do registro, de forma a melhor compreender a evolução temporal da doença, com ou sem tratamento.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022 Oct;43(38):3618–731.
2. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun;43(12 Suppl S):13S–24S.
3. Montani D, Chaumais M-C, Guignabert C, Günther S, Girerd B, Jaïs X, et al. Targeted therapies in pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Ther*. 2014 Feb;141(2):172–91.
4. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ*. 2021;11(1):2045894020977300.
5. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ V, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007 Jul;30(1):104–9.
6. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010 Feb;137(2):376–87.
7. Dodson MW, Brown LM, Elliott CG. Pulmonary Arterial Hypertension. *Heart Fail Clin*. 2018 Jul;14(3):255–69.

8. Alves JJJ, Gavilanes F, Jardim C, Fernandes CJDS, Morinaga LTK, Dias B, et al. Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: results from a registry of incident Brazilian cases. *Chest*. 2015 Feb;147(2):495–501.
9. Spilimbergo FB, Pirath Rodrigues R, Credidio Dias-Pinto M, Blanco DC, Barbieri GM, Andrade-Lima M, et al. Risk assessment validation in patients with pulmonary arterial hypertension: Data from a Southern Brazil registry (RESPHIRAR study). *Pulm Circ*. 2023 Jan;13(1):e12193.
10. Agarwala P, Salzman SH. Six-Minute Walk Test: Clinical Role, Technique, Coding, and Reimbursement. *Chest*. 2020 Mar;157(3):603–11.
11. Hoeper MM, Apitz C, Grünig E, Halank M, Ewert R, Kaemmerer H, et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018 Dec;272S:37–45.
12. Oliveira EC, Amaral CFS, Moura MA, Campos FTAF, Pauperio HM. Testing pulmonary vasoreactivity. *J Bras Pneumol publicacao Of da Soc Bras Pneumol e Tisiologia*. 2008 Oct;34(10):838–44.
13. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*. 2012 Aug;142(2):448–56.
14. Gall H, Felix JF, Schneck FK, Milger K, Sommer N, Voswinckel R, et al. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Hear lung Transplant Off Publ Int Soc Hear Transplant*. 2017 Sep;36(9):957–67.
15. Roger Pirath Rodrigues; Tiago Spiazzi Bottega; Fabiano Scwingel. Diagnóstico e Tratamento de Hipertensão Pulmonar [Internet]. Associação Catarinense de Pneumologia e Tisiologia - ACAPTI. 2021 [cited 2023 Mar 20]. Available from: <https://www.saude.sc.gov.br/index.php/informacoes-gerais-documentos/assistencia-farmaceutica/grupo-de-trabalho-para-producao-de-informacoes-tecnicas-gt-pit/consultas-publicas-1/consultas-publicas-estaduais/consulta-publica-diaf-ses-sc-n-01-2022-portaria-s>
16. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017 Aug;50(2).
17. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JSR, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Oct;186(8):790–6.
18. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 May;173(9):1023–30.
19. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016 Apr;4(4):306–22.

20. Lim Y, Low T-T, Chan S-P, Teo TW, Jang J-HJ, Yip N, et al. Pulmonary arterial hypertension in a multi-ethnic Asian population: Characteristics, survival and mortality predictors from a 14-year follow-up study. *Respirology*. 2019 Feb;24(2):162–70.
21. Bohannon RW, Crouch R. Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. *J Eval Clin Pract*. 2017 Apr;23(2):377–81.
22. Ayinapudi K, Singh T, Motwani A, Le Jemtel TH, Oparil S. Obesity and Pulmonary Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018 Oct;20(12):99.
23. Wahab A, Dey AK, Bandyopadhyay D, Katikineni V, Chopra R, Vedantam KS, et al. Obesity, Systemic Hypertension, and Pulmonary Hypertension: A Tale of Three Diseases. *Curr Probl Cardiol*. 2021 Mar;46(3):100599.
24. Hoeper MM, Pausch C, Olsson KM, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2022 Jul;60(1).
25. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, Scott J V, Zhao CL, Selej M, et al. Development and Validation of an Abridged Version of the REVEAL 2.0 Risk Score Calculator, REVEAL Lite 2, for Use in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2021 Jan;159(1):337–46.