

Capítulo 3

Critérios prognósticos em hipertensão arterial pulmonar

Prognostic markers in pulmonary arterial hypertension

Resumo

Com o advento de novas terapias para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, surge a necessidade de se definir marcadores prognósticos que, em última análise, reflitam a melhora da qualidade de vida e da sobrevivência dos pacientes frente a essas novas opções terapêuticas. Até o momento, o teste de caminhada de seis minutos foi o principal marcador utilizado para a definição do benefício das terapias disponíveis. Porém, marcadores clínicos, de qualidade de vida e biológicos apresentam grande potencial para o manejo dos pacientes portadores de hipertensão pulmonar.

Abstract

With the advent of new therapies for pulmonary hypertension, the need arises to define prognostic markers that definitively predict the improvement in quality of life and survival of patients treated with these new alternatives. To date, the 6-minute walk test has been the marker most widely used to determine the benefit gained from the various treatment strategies available. However, clinical, biochemical and quality of life markers present great potential for the management of patients with pulmonary hypertension.

Descritores: Hipertensão pulmonar; Tolerância ao exercício; Caminhada; Teste de esforço; Terapia por exercício; Processos hemodinâmicos; Ecocardiografia; Qualidade de vida. Sobrevivência; Prognóstico; Diretrizes

Keywords: Hypertension, pulmonary; Exercise tolerance; Walking; Exercise tests; Exercise therapy; Hemodynamic processes; Echocardiography; Quality of life; Survival; Prognostic; Guidelines

INTRODUÇÃO

Investigar a gravidade da hipertensão arterial pulmonar é essencial para a seleção da terapia adotada. O prognóstico dos pacientes pode ser inferido a partir de dados preditores de mortalidade.

Os principais marcadores de prognóstico incluem: classe funcional da New York Heart Association / Organização Mundial da Saúde; avaliação da capacidade de exercício; variáveis ecocardiográficas; medidas hemodinâmicas ao cateterismo cardíaco direito; marcadores bioquímicos; questionário de qualidade de vida.

CLASSE FUNCIONAL

A classe funcional como marcador de gravidade mostrou que pacientes classes I ou II têm uma sobrevivência mediana de 58,6 meses, contra 31,5 meses dos pacientes da classe III e 6 meses daqueles da classe funcional IV.⁽¹⁾ A limitação da classe funcional como marcador isolado reside no fato de que ela depende do relato do paciente, que pode ser influenciado pela importância de determinadas atividades para si próprio. Ainda assim, a va-

riação da classe funcional foi representativa de melhora de sobrevivência em vários estudos, devendo, portanto, ser utilizada na avaliação de rotina dos pacientes.

Além da classe funcional, alguns estudos têm utilizado escalas de dispnéia (Mahler, Borg) na avaliação basal e resposta terapêutica.⁽²⁾ Não existem ainda estudos que tenham avaliado o poder preditivo dessas escalas com outros marcadores prognósticos.

Atualmente, questionários de qualidade de vida começam a ser avaliados como marcadores de gravidade e de resposta terapêutica na hipertensão arterial pulmonar (HAP). Dentre os questionários de qualidade de vida existentes, o SF-36 é o mais utilizado. Mais recentemente, um questionário específico para hipertensão pulmonar desenvolvido na Inglaterra (CAMPHOR) está sendo validado.

AValiação da capacidade de exercício

A avaliação da capacidade de exercício foi utilizada como marcador principal de resposta terapêutica.

tica na maior parte dos estudos clínicos com pacientes com HAP idiopática. O teste de caminhada de seis minutos é o mais utilizado por sua capacidade prognóstica, facilidade de realização e reprodutibilidade, além de sua correlação com vários parâmetros do teste de exercício máximo (teste cardiopulmonar de esforço).

Em 2000, Miyamoto *et al.* estudaram vários marcadores prognósticos não invasivos e demonstraram que apenas o teste de caminhada de seis minutos poderia ser utilizado como marcador independente de mortalidade, em que os pacientes capazes de andar 332 metros apresentavam sobrevida significativamente maior do que os pacientes que não obtinham essa distância durante o teste.⁽³⁾ Sitbon *et al.* mostraram também que, sob tratamento, aqueles pacientes que conseguiam igualar ou superar a distância de 380 metros tinham sobrevida maior do que aqueles que não atingiam essa marca.⁽⁴⁾ Paciocco *et al.* evidenciaram ainda que, a cada aumento de 50 metros no teste de caminhada de seis minutos, obtém-se uma redução do risco de morte da ordem de 18%.⁽⁵⁾

O teste cardiopulmonar de esforço, que avalia a capacidade máxima de exercício, pode mostrar elevada ventilação minuto, baixo limiar anaeróbico, aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio e diminuição do consumo de oxigênio máximo. Avaliando 86 portadores de HAP idiopática, Wensel *et al.*⁽⁶⁾ concluíram que um baixo consumo de oxigênio máximo é um forte e independente preditor de mortalidade. Porém, o custo do exame e a variabilidade dos resultados, em função da experiência local na realização dos testes, ainda limitam o uso rotineiro do teste cardiopulmonar de esforço na avaliação da resposta terapêutica.

VARIÁVEIS ECOCARDIOGRÁFICAS

O ecocardiograma é utilizado rotineiramente no manuseio de pacientes com hipertensão pulmonar, tanto na fase diagnóstica quanto na avaliação prognóstica. Dentre os achados ecocardiográficos, o aumento do átrio direito e a presença de derrame pericárdico são os principais marcadores prognósticos já identificados, sendo que a presença de derrame pericárdico se comporta como marcador independente de gravidade em vários estudos.⁽⁷⁻⁹⁾ O ecocardiograma permite ainda a avaliação da função do ventrículo direito, por meio de medidas diretas

ou através de índices como o índice de Tei, e a avaliação indireta da pré-carga do ventrículo esquerdo.⁽¹⁰⁾ Embora estes dados não sejam avaliados de forma usual, eles podem ser facilmente obtidos durante o exame convencional. Convém salientar que a medida da pressão sistólica da artéria pulmonar, isoladamente, não constituiu fator prognóstico em nenhum dos estudos em que foi avaliada.

VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS

A hemodinâmica pulmonar está profundamente alterada na HAP, com aumento acentuado dos níveis de pressão da artéria pulmonar, elevação da pressão do átrio direito e redução do débito cardíaco.⁽¹¹⁾ Em um ensaio de investigação de sobrevida em pacientes com HAP idiopática, Alonso *et al.*⁽¹¹⁾ demonstraram que uma elevação de 55 para 85 mmHg na pressão média da artéria pulmonar era associada a uma diminuição na sobrevida de 48 para 12 meses. O risco de morte correlacionou-se com o aumento da pressão do átrio direito (OR: 1,99) e a queda do índice cardíaco. Este estudo permitiu o desenvolvimento de uma equação para predição de sobrevida na ausência de tratamento específico.

A resposta aguda aos vasodilatadores, aferida durante o cateterismo direito, é um indicador de melhora sintomática com o tratamento e de aumento de sobrevida.⁽¹¹⁻¹²⁾ Nestas recomendações, existe o tópico específico de avaliação hemodinâmica, que aprofunda a discussão sobre a implicação diagnóstica e prognóstica dos achados do cateterismo cardíaco direito.

MARCADORES BIOQUÍMICOS

Vários marcadores bioquímicos foram estudados, tanto em sua capacidade de avaliar o prognóstico quanto na avaliação da resposta terapêutica, entre os quais a endotelina, o dímero D, peptídeos natriuréticos (BNP e proBNP), a troponina e o ácido úrico.

A endotelina-1 é um potente vasoconstritor pulmonar. Níveis elevados de endotelina-1 têm forte correlação com a gravidade da hipertensão pulmonar.⁽¹³⁾ Em um estudo com 16 portadores de HAP idiopática, em que foram feitos exames hemodinâmicos e teste de caminhada de seis minutos, houve uma forte correlação entre os níveis

plasmáticos de endotelina-1 e a resistência vascular pulmonar, a pressão média da artéria pulmonar, a resistência vascular pulmonar, o índice cardíaco e a prova de exercício.⁽¹⁴⁾

A pesquisa do dímero-D como marcador de doença trombótica tem crescido. Um ensaio clínico avaliando os níveis de dímero-D em 14 pacientes com HAP idiopática conduzido por Shitrit *et al.* revelou correlação positiva com a classificação funcional da New York Heart Association e a pressão da artéria pulmonar, e correlação negativa com o teste de caminhada de seis minutos. Após um ano de observação, pacientes com níveis mais elevados de dímero-D tinham mortalidade significativamente maior.⁽¹⁵⁾

Os níveis séricos de ácido úrico estão significativamente elevados na HAP quando comparados com um grupo controle, o que demonstra alteração no metabolismo oxidativo. Em um estudo reunindo 90 pacientes com HAP, o nível sérico do ácido úrico correlacionou-se positivamente com a resistência vascular pulmonar e negativamente com o índice cardíaco. A terapia vasodilatadora associou-se à queda da resistência vascular pulmonar e diminuição da uricemia. Os níveis elevados de ácido úrico foram marcadores independentes de mortalidade, com sobrevida significativamente diminuída em casos com hiperuricemia⁽¹⁶⁾.

Marcadores bioquímicos de sobrecarga e dano do miocárdio têm sido progressivamente incorporados na investigação diagnóstica e prognóstica de pacientes com insuficiência ventricular esquerda e síndromes coronarianas agudas.

A insuficiência ventricular direita é a principal causa de morte na HAP. Elevação da troponina T cardíaca indica dano ao miocárdio e pode sugerir progressiva falência do ventrículo direito. Recentemente, ensaios clínicos acerca da importância da troponina T cardíaca como marcador de sobrevida na HAP estão sendo desenvolvidos. Num estudo⁽¹⁷⁾ com 56 portadores de HAP, níveis de troponina T cardíaca acima de 0,01 ng/mL correlacionaram-se com pior performance no teste de caminhada, saturação venosa mista de oxigênio mais baixa e mortalidade significativamente aumentada em dois anos de observação: 29% versus 81%.

O mesmo raciocínio pode ser extrapolado para o uso dos peptídeos natriuréticos, tanto o BNP quanto o proBNP. Nagaya *et al.*⁽¹⁸⁾ relataram estudo avaliando 63 pacientes com HAP em que os níveis

do BNP foram um marcador independente de mortalidade, sendo que a mudança desses níveis após três meses de tratamento se relacionou com a variação da resistência vascular pulmonar medida pelo cateterismo cardíaco. No primeiro estudo clínico nacional, avaliando a resposta terapêutica com o uso de antagonista dos receptores de endotelina, a melhora clínica e funcional dos pacientes foi acompanhada da diminuição significativa dos níveis séricos de proBNP.⁽¹⁹⁾

COMENTÁRIOS

Embora não exista consenso quanto à forma ideal de se seguir os pacientes portadores de HAP, é importante ressaltar a necessidade de avaliação contínua desses pacientes ao longo de todo o período de tratamento, a fim de se identificar precocemente quaisquer sinais de deterioração. Enquanto o real papel dos diversos marcadores não está estabelecido, recomendamos a realização do teste de caminhada de seis minutos como monitoração básica dos pacientes frente ao tratamento instituído.

REFERÊNCIAS

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BG, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115(5):343-9.
2. Olschewski H, Simmoneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347(5):332-9.
3. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2 Pt 1):487-92.
4. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(4):780-8.
5. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2001;17(4):647-52.
6. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation.* 2002;106(3):319-24.
7. Galiè N, Hinderliter AL, Torbicki A, Fourme T, Simonneau G, Pulido T, et al. Effects of the oral endothelin receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(8):1380-6.

8. Hinderliter AL, Willis PW, Long W, Clarke WR, Ralph D, Caldwell EJ, et al. Frequency and prognostic significance of pericardial effusion in primary pulmonary hypertension. PPH Study Group. Primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 1999;84(4):481-4.
9. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(7):1214-9.
10. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996;9(6):838-47.
11. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1997;336(2):111-7.
12. Raffy O, Azarian R, Brenot F, Parent F, Sitbon O, Petitpretz P, et al. Clinical significance of the pulmonary vasodilator response during short-term infusion of prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 1996; 93(3):484-8.
13. Kim NH, Rubin L. Endothelin in health and disease: endothelin receptor antagonists in the management of pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut.* 2002;7(1):9-19.
14. Rubens C, Ewert R, Halank M, Wensel R, Orzechowski HD, Schultheiss HP, et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with severity of primary pulmonary hypertension. *Chest.* 2001;120(5):1562.
15. Shitrit D, Bendayan D, Bar-Gil-Shitrit A, Huerta M, Rudensky B, Fink G, et al. Significance of a plasma D-dimer test in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest.* 2002;122(5):1674-8.
16. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):487-92.
17. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florczyk M, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2003;108(7):844-8.
18. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2000;102(8):865-70.
19. Souza R, Jardim C, Martins B, Cortopassi F, Yaksic M, Rabelo R, et al. Effect of bosentan treatment on surrogate markers in pulmonary arterial hypertension. *Current Medical Research and Opinion.* 2005;21:(6):907-912.