

## Perfil Hemodinâmico de Gravidade ao Teste de Vasorreatividade Pulmonar em Esquistossomóticos

*Hemodynamic Profile of Severity at Pulmonary Vasoreactivity Test in Schistosomiasis Patients*

Flávio A. A. Japyassú<sup>3</sup>, Adriano A. Mendes<sup>2</sup>, Ângela P. Bandeira<sup>2</sup>, Flávio R. A. Oliveira<sup>3</sup>, Dário Sobral Filho<sup>2</sup>

Setor de Hemodinâmica do Hospital Memorial São José<sup>1</sup>, Divisão de Cardiologia Clínica PROCAPE, Universidade de Pernambuco<sup>2</sup>, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP<sup>3</sup>, Recife, PE - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A taxa de vasorreatividade pulmonar da Hipertensão Arterial Pulmonar Esquistossomótica (HAPE) não é conhecida. Dados hemodinâmicos obtidos pelo cateterismo cardíaco associam-se aos critérios clínicos de gravidade mais utilizados.

**Objetivo:** Estimar o percentual de vasorreatividade positiva ao óxido nítrico em hipertensão arterial pulmonar esquistossomótica; verificar nesses pacientes a associação de parâmetros hemodinâmicos com a classificação funcional da OMS e teste de caminhada de seis minutos.

**Métodos:** Foram selecionados 84 pacientes portadores de hipertensão pulmonar de etiologia esquistossomótica de um banco de dados, submetidos ao cateterismo cardíaco direito e esquerdo com realização do teste de vasorreatividade pulmonar com óxido nítrico. Foram coletados os dados da classificação funcional da OMS e do teste de caminhada de seis minutos para fim de comparação com os dados invasivos.

**Resultados:** Dos 84 pacientes portadores de HAPE, três (3,5%) apresentaram os critérios para vasorreatividade pulmonar positivo. O aumento da resistência vascular pulmonar esteve associado significativamente à menor capacidade de esforço aferida pelo teste de caminhada de seis minutos ( $p = 0,045$ ) e maiores sintomas de gravidade por meio de maiores classificações funcionais da OMS (classes III/IV) ( $p = 0,013$ ). A diminuição da saturação de oxigênio na artéria pulmonar esteve associada significativamente a maiores classificações funcionais ( $p = 0,041$ ).

**Conclusão:** A taxa de resposta pulmonar ao teste de vasodilatação dos pacientes esquistossomóticos encontra-se abaixo dos valores encontrados para hipertensão pulmonar de etiologia idiopática. A resistência vascular pulmonar e a saturação de oxigênio na artéria pulmonar são dados hemodinâmicos que podem ser utilizados como marcadores de gravidade na hipertensão pulmonar esquistossomótica. (Arq Bras Cardiol 2012;99(3):789-796)

**Palavras-chave:** Hipertensão pulmonar / etiologia; artéria pulmonar; resistência vascular; caminhada; esquistossomose.

### Abstract

**Background:** The pulmonary vasoreactivity rate of Schistosomal Pulmonary Artery Hypertension (SPAH) is not known. Hemodynamic data obtained by cardiac catheterization are associated with the most commonly used clinical criteria of severity.

**Objective:** To estimate the percentage of positive vasoreactivity to nitric oxide in schistosomal pulmonary arterial hypertension and verify the association of hemodynamic parameters with WHO functional classification and the six-minute walk test in these patients.

**Methods:** A total of 84 patients with schistosomal pulmonary hypertension were selected from a database, who had been submitted to the right and left cardiac catheterization and pulmonary vasoreactivity test with nitric oxide. Data on WHO functional classification and six-minute walk test were collected for comparison with invasive data.

**Results:** Of the 84 patients with SPAH, 3 (3.5%) had positive criteria for pulmonary vasoreactivity. The increase in pulmonary vascular resistance was significantly associated with lower exercise capacity measured by the six-minute walk test ( $p = 0.045$ ) and greater symptom severity by higher functional classifications (WHO class III/IV) ( $p = 0.013$ ). The decrease in oxygen saturation in the pulmonary artery was significantly associated with higher functional classifications ( $p = 0.041$ ).

**Conclusion:** The pulmonary response rate to the vasodilation test of schistosomiasis patients is below the values found for idiopathic pulmonary hypertension. Pulmonary vascular resistance and oxygen saturation in the pulmonary artery are hemodynamic data that can be used as markers of severity in schistosomal pulmonary hypertension. (Arq Bras Cardiol 2012;99(3):789-796)

**Keywords:** Pulmonary, hypertension / etiology; pulmonary artery; vascular resistance; walking; schistosomiasis.

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

Correspondência: Flávio Adolfo Aranha Japyassú •

Rua Amália Bernardino de Souza, nº 710/1002. CEP 51021-150, Boa Viagem, Recife, PE - Brasil

E-mail: flavioaranha@hotmail.com

Artigo recebido em 15/11/11; revisado em 20/11/11; aceito em 16/02/12.

## Introdução

Hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma doença de elevada gravidade, que acomete preferencialmente pequenas artérias pulmonares e, em última instância, provoca uma tríade de alterações, ou seja, vasoconstrição, trombose *in situ* e remodelamento vascular, dessa maneira levando a aumento da resistência progressiva ao fluxo sanguíneo na circulação pulmonar. Sistema esse habitualmente de baixa resistência, o que provoca falência progressiva do ventrículo direito levando a óbito, que, quando não tratada, ocorre em média 2,8 anos após o seu diagnóstico em etiologia idiopática<sup>1,2</sup>.

Preditores prognósticos de gravidade da hipertensão pulmonar incluem: classe funcional avançada, pouca tolerância ao esforço, aferida pelo teste de caminhada de seis minutos (TC6m), pressão média de átrio direito elevada, disfunção do ventrículo direito, índice cardíaco diminuído, elevação do peptídeo natriurético atrial, diagnóstico de esclerodermia<sup>3</sup>.

A esquistossomose é a terceira causa de endemias parasitárias no mundo, com mais de 300 milhões de indivíduos infectados e com cerca de 600 milhões em risco de infecção<sup>4</sup>. Têm sido reportadas, em áreas endêmicas, prevalências entre 7,5% e 21,6% de hipertensão pulmonar em indivíduos portadores de esquistossomose, porém com valores de até 30% nas formas hepatoesplênicas, sendo descritos, na maioria, casos classificados como moderados ou graves e em classe funcional avançada<sup>4,5</sup>. Em um estudo baseado em necropsia, *cor pulmonale* tem sido detectado em cerca de 2,1%-33% dos casos<sup>6</sup>.

A história natural da Hipertensão Arterial Pulmonar Esquistossomótica (HAPE) não foi ainda bem estabelecida. Alguns casos menos avançados têm sido estudados prospectivamente, com prognóstico reservado; contudo, demonstrou-se que alguns pacientes podem permanecer com quadro clínico estável durante anos, assim indicando um curso clínico mais benigno quando comparado a outras formas de HAP (mortalidade em três anos de 14,1% versus mortalidade de 15% em um ano, na HAP idiopática)<sup>7,8</sup>.

A HAP é definida quando ocorre um aumento da pressão média de artéria pulmonar no repouso maior ou igual a 25 mmHg, medido através do cateterismo cardíaco direito<sup>3</sup>. Esse procedimento não é apenas padrão de referência para diagnóstico dessa doença, mas também, por meio do teste de vasorreatividade pulmonar a agentes, seleciona aqueles pacientes com menor comprometimento da circulação pulmonar com intuito de saber quais deles irão se beneficiar com o tratamento de longo prazo, com bloqueadores dos canais de cálcio, obtendo melhora sintomática e de sobrevida<sup>1,9-11</sup>. Também há informações prognósticas por mensurações de variáveis hemodinâmicas que se associam à gravidade da doença e risco de morte como aumento da pressão média do átrio direito, aumento da pressão média na artéria pulmonar, diminuição do índice cardíaco, aumento da resistência vascular pulmonar, diminuição da saturação de oxigênio na artéria pulmonar, entre outros<sup>2,11</sup>. Por meio da coronariografia também se pode diagnosticar compressão extrínseca do tronco de coronária esquerda pela artéria pulmonar, entidade cada vez mais descrita em HAP grave<sup>12</sup>.

Uma vez diagnosticada, a HAP, comumente, é classificada de acordo com um sistema de classe funcional adaptado pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Essa classe funcional mede a gravidade da HAP e reflete o impacto sobre a vida do paciente em termos de atividade física e sintomas. A sobrevivência média entre pacientes que são classificados como classe funcional I e II é de seis anos; entre pacientes com classe funcional III é de 2,5 anos; e aqueles com classe funcional IV é de apenas seis meses<sup>3</sup>.

Os pacientes com HAP apresentam limitação aos esforços físicos, sendo preciso quantificar a capacidade de esforço desses, tanto para avaliação de sua qualidade de vida como para definição de benefícios terapêuticos aos diversos fármacos. Para a resolução desse problema tem-se utilizado uma ferramenta simples, porém de extrema importância, o TC6m, exame simples, de baixo custo, que já demonstrou correlação com variáveis hemodinâmicas e é um dos critérios prognósticos mais utilizados nessa doença. Miyamoto e cols.<sup>13</sup> referem que o débito cardíaco, a saturação de oxigênio na artéria pulmonar, a resistência pulmonar total e a pressão média do átrio direito obtidos de maneira invasiva correlacionam-se com a distância caminhada ao TC6m.

Em virtude da existência de grande número de pacientes portadores de esquistossomose e que podem desenvolver HAP, é necessário o melhor conhecimento dessa doença. Nesse sentido, o objetivo deste estudo é determinar a taxa de vasorreatividade pulmonar dos pacientes portadores de HAPE e variáveis hemodinâmicas que podem estar associadas a um perfil clínico de gravidade traduzido pelo TC6m e classificação funcional da OMS.

## Métodos

Os pacientes foram selecionados a partir do banco de dados dos pacientes portadores de hipertensão pulmonar do Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco (Procape), da Universidade de Pernambuco (UPE), serviço regional de referência em HAP. Por meio desse banco de dados foram selecionados os pacientes que tinham o diagnóstico de HAPE no período de janeiro de 2005 a setembro de 2009, obedecendo aos protocolos próprios para a definição dessa etiologia. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em seres humanos da Universidade de Pernambuco (CAAE 0116.0.106.000-09) e está de acordo com a Declaração de Helsinki.

Foram considerados portadores de HAP aqueles pacientes que, no cateterismo, tinham pressão média da artéria pulmonar acima de 25 mmHg e pressão capilar pulmonar menor que 15 mmHg, segundo o consenso de 2009 de HAP<sup>3</sup>. A necessidade de excluírem-se pacientes com pressão capilar elevada deve-se à eliminação da etiologia venocapilar pulmonar. Para se afastar a possibilidade de mensuração equivocada da pressão capilar, em todo paciente com pressão capilar maior ou igual a 12 mmHg, foi medida a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo<sup>14</sup>. O cateterismo cardíaco com estudo de vasorreatividade pulmonar com óxido nítrico (40ppm) foi realizado em um serviço terceirizado pelo Sistema Único de Saúde, na Maximagem/Hospital Memorial São José, por meio de um único examinador e mesmo equipamento (angiógrafo Philips Allura, Best, Holanda; polígrafo TEB SP12).

O cateterismo cardíaco foi realizado nas câmaras cardíacas direitas e esquerdas, com manometria de: aorta, ventrículo esquerdo, artéria pulmonar, ventrículo direito, átrio direito através de cateter “pig-tail” 06 French e pressão capilar ocluída com cateter “Wedge” 07 French; oximetria arterial obtida da artéria femoral e venosa da artéria pulmonar, sendo analisadas pelo gasômetro da Roche (Basileia, Suíça) “blood gas system”. Os cálculos dos débitos e resistências foram executados através da fórmula de “FICK” em dois momentos: basal, considerado como repouso por 10 minutos, e após 10 minutos de inalação de óxido nítrico. O uso do óxido nítrico foi implementado mediante máscara facial fechada, sendo administrado a dose de 40 ppm, aferida pelo contador “NOX 500”.

Para o diagnóstico de esquistossomose, o critério adotado foi a epidemiologia positiva, ultrassonografia abdominal hepática com achados característicos (fibrose periportal, esplenomegalia, aumento do lobo hepático esquerdo)<sup>15</sup> ou exame coproparasitológico positivo para ovos de esquistossoma pelo método de Kato-Katz, confirmados pela revisão de prontuário<sup>16</sup>.

Para a classificação funcional foi considerada a tabela adaptada da organização mundial da saúde (OMS)<sup>17</sup>, que classifica os pacientes portadores de HAP em quatro classes, segundo seus sintomas. Serão considerados para fins de análise classes I/II como categoria clínica não grave e classes III/IV como categoria grave.

Foi realizado o TC6m conforme os protocolos da Sociedade Torácica Americana<sup>18</sup>. Após um período de 30 minutos de repouso, cada paciente teve sua pressão arterial aferida e, em seguida, caminhou em um corredor plano, sem obstáculos, com 30 metros de extensão, aferindo-se frequência cardíaca e saturação periférica por meio de oxímetro portátil (*Digital Oximetry, model 513*), durante todo o teste. Para o significado funcional do TC6m, em pacientes com hipertensão pulmonar, foram categorizados como graves aqueles que caminham menos que 335 metros; e como não graves aqueles que caminham mais que 335 metros<sup>13</sup>.

Incluíram-se pacientes com diagnóstico de HAP comprovado pelo cateterismo cardíaco direito, provenientes do ambulatório de hipertensão pulmonar do Procape – UPE, ao mesmo tempo que se procedeu ao teste de vasorreatividade pulmonar com óxido nítrico 40 ppm, e etiologia esquistossomótica estabelecida [epidemiologia positiva, USG de abdome com alterações sugestivas (aumento do lobo hepático esquerdo, fibrose periportal), tratamento prévio para esquistossomose, parasitológico de fezes positivo para ovos do esquistossoma].

Foram excluídos pacientes maiores de 70 anos ou menores de 18 anos, com descompensação de doença hepática, abuso de álcool [ingesta maior que 210 g/semana (homens) ou 140 g/semana (mulheres) nos últimos cinco anos<sup>19</sup>], portadores de HIV, tireoidopatia, doença do tecido conjuntivo ou uso atual de anorexígeno, tromboembolia pulmonar, HAP familiar. Pacientes com impossibilidade de realizar cateterismo cardíaco (ascite volumosa, choque cardiogênico, dispneia acentuada em repouso com impossibilidade de decúbito dorsal).

No momento do cateterismo cardíaco direito, os pacientes estavam em uso de diurético e digoxina, não fazendo uso prévio de antagonistas da endotelina ou inibidores da fosfodiesterase 5; aqueles que estavam em uso de warfarina tiveram a medicação suspensa por cinco dias previamente ao procedimento.

Os resultados das variáveis numéricas foram apresentados como média + desvio padrão, a classificação funcional, segundo a OMS, foi categorizada em dois níveis, classes I/II e classes III/IV; o resultado do teste de caminhada foi categorizado em dois níveis, grupo curta caminhada ( $\leq 335$  metros) e grupo longa caminhada ( $> 335$  metros). Foram selecionadas cinco variáveis hemodinâmicas: pressão média do átrio direito, pressão média da artéria pulmonar, índice cardíaco, resistência pulmonar e saturação de oxigênio na artéria pulmonar para associação com duas variáveis ditas clínicas, TC6m e classificação funcional pela OMS.

As análises estatísticas foram realizadas com o programa Stata 9.2 e com um valor de  $p < 0,05$  para ser considerado como estatisticamente significativo. As médias foram comparadas pelo teste *t* de Student. A associação da variação crescente da classe funcional com valores médios decrescentes do teste de caminhada foi submetida ao teste de tendência de Cuzik e ao teste de comparações múltiplas de Sidak.

## Resultados

Foram avaliados 84 pacientes portadores de HAP no banco de dados do ambulatório de hipertensão arterial pulmonar do Procape – UPE, sendo a média das idades de 46,9 anos e a divisão entre sexos de 59 mulheres (70,6%) e 25 homens (29,4%). A média da pressão média da artéria pulmonar foi de 59,2 mmHg; as médias dos demais parâmetros hemodinâmicos foram: pressão sistólica da artéria pulmonar de 96,5 mmHg, pressão média do átrio direito de 11,9 mmHg, índice cardíaco de 2,7l/min, resistência arteriolar pulmonar de 943,5 dyn/seg, saturação de oxigênio na artéria pulmonar 63,3% (Tabela 1).

A classe funcional foi obtida em 44 dos 84 pacientes iniciais, com distribuição de 21 (47,7%) pacientes com classe funcional III/IV e 23 (52,2%) pacientes com classe funcional I/II. O TC6m foi realizado nos mesmos 44 pacientes com os quais foi obtida a classificação funcional, com uma média de 254,9 metros caminhados (Tabela 2).

A menor capacidade de realização do esforço físico por meio do TC6m esteve associada significativamente a maiores valores de classe funcional da OMS, com variação crescente na classe funcional, acompanhada por valores médios decrescentes na distância caminhada no TC6m ( $p < 0,001$ ) (Tabela 2).

O teste de vasorreatividade pulmonar com óxido nítrico foi positivo em 3 dos 84 pacientes (3,5%) com diagnóstico de HAPE.

Observou-se que os pacientes mais jovens, menores que 40 anos, tiveram maiores medidas de pressão na artéria pulmonar e resistência pulmonar ( $p < 0,001$  e  $p = 0,023$ , respectivamente) não se encontrando diferenças estatisticamente significativas com relação aos demais parâmetros hemodinâmicos estudados (Tabela 3).

**Tabela 1 – Variáveis demográficas e hemodinâmicas**

Características	n	Média	DP
<b>CLÍNICAS</b>			
Idade, anos	84	46,9	12,6
Altura, m	84	1,57	0,08
Peso, kg	84	59,2	11,2
Superfície corpórea, m <sup>2</sup>	84	1,59	0,16
IMC, kg/m <sup>2</sup>	84	23,9	3,9
<b>HEMODINÂMICAS</b>			
PSAP (mmHg)	84	96,6	25,6
PmAP (mmHg)	84	59,2	14,7
PmAD (mmHg)	84	11,9	6,8
IC (L/min)	84	2,7	0,9
RAP (dyn/cm)	84	943,5	446,5

PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar; PmAP: pressão média de artéria pulmonar.  
PmAD: pressão média de átrio direito; IC: índice cardíaco; RAP: resistência arteriolar pulmonar.

**Tabela 2 – Características clínicas dos pacientes**

Características	N	TC6m	Valor p
Classe funcional (OMS)		Média caminhada (DP)	
I/II	21	360,1 (75,3) m	p<0,001*
III/IV	23	158,8 (95,5) m	

OMS: Organização Mundial da Saúde; DP: desvio padrão; m - metros; TC6m: teste de caminhada de seis minutos;  
\* teste t de Student.

**Tabela 3 – Comparação das médias de características hemodinâmicas segundo a idade**

Característica	Idade	N	Média	DP	Valor p <sup>†</sup>
Índice cardíaco (L/min/m <sup>2</sup> )					0,357
	≤ 40	25	2,6	0,5	
	> 40	59	2,8	1,0	
Pressão média da artéria pulmonar (mmHg)					< 0,001 <sup>†</sup>
	≤ 40	25	67,6	2,6	
	> 40	59	55,7	1,8	
Resistência pulmonar (Dyn/seg/cm <sup>5</sup> )					0,023 <sup>†</sup>
	≤ 40	25	1112,0	465,0	
	> 40	59	872,0	55,0	
Pressão média do átrio direito (mmHg)					0,602
	≤ 40	25	12,6	8,6	
	> 40	58	11,7	5,8	
Saturação de oxigênio (%)					0,689
	≤ 40	25	64,0	7,7	
	> 40	59	63,2	8,7	

<sup>†</sup>Teste t de Student. † valor de "p" estatisticamente significativo.

Nos pacientes com maiores resistências pulmonares, observou-se uma associação estatisticamente significativa com maiores classes funcionais ( $p = 0,013$ ) e menor distância caminhada no TC6m ( $p = 0,045$ ), bem como tendência à significância de associação entre a saturação de oxigênio na artéria pulmonar com CF e TC6m ( $p = 0,041$  e  $p = 0,085$ , respectivamente) (Tabelas 4 e 5).

Não houve associação significativa do índice cardíaco, pressão média de artéria pulmonar, pressão média do átrio direito com classificação funcional e teste de caminhada.

Na série estudada, a variação crescente na classe funcional foi acompanhada por valores médios decrescentes na distância caminhada no TC6m. O teste de tendência de Cuzick indica que esse resultado não poderia ser explicado pelo acaso ( $p < 0,001$ ). O teste de comparações múltiplas de Sidak mostra uma diferença significativa entre as médias de qualquer par de classes funcional ( $p < 0,007$ ).

Na série estudada, a distância média caminhada foi significativamente maior nos pacientes com classe funcional I ou II em comparação com aqueles com classe funcional III ou IV ( $p < 0,001$ ).

## Discussão

O presente estudo analisou uma série de 84 casos de HAPE, de um centro de referência do Nordeste do Brasil (Procape), submetidos ao teste de vasorreatividade pulmonar com óxido nítrico, sendo o estudo com o maior número de pacientes dessa etiologia de que se tem conhecimento.

Os dados invasivos mostraram que os pacientes selecionados eram graves, com média da pressão média na artéria pulmonar

de 59,3 mmHg e índice cardíaco de 2,7 L/min/m<sup>2</sup> (Tabela 1) e obedecia à distribuição geral de sexo encontrada na literatura, em torno de duas mulheres para cada homem<sup>5,20</sup>.

O teste de vasorreatividade pulmonar ao óxido nítrico não só traz a informação de que o paciente pode ser tratado com sucesso com bloqueadores de canais de cálcio<sup>9</sup>, mas é também um exame com valor prognóstico<sup>3,21</sup>. Foram encontrados três, entre 84 pacientes (3,5%), com critérios para vasorreatividade positiva ao óxido nítrico na casuística em foco, que, analisados do ponto de vista das variáveis hemodinâmicas, demonstraram tendência a apresentar menores valores de pressão média de átrio direito ( $p = 0,0534$ ) e artéria pulmonar ( $p = 0,0870$ ), compatíveis com um perfil hemodinâmico de menor gravidade.

Já foi indicado que aqueles indivíduos que apresentam os critérios de positividade ao teste de vasorreatividade pulmonar assinalam menor comprometimento hemodinâmico basal, prevalecendo, nesses pacientes, a vasoconstrição em se comparando ao fenômeno do remodelamento<sup>21,22</sup>. Esses pacientes podem apresentar resposta clínica e hemodinâmica sustentada com a introdução de vasodilatadores não seletivos à circulação pulmonar, com melhora prognóstica, especificamente, aos bloqueadores dos canais de cálcio, droga acessível e de baixo custo<sup>9,23,24</sup>. O teste hemodinâmico acaba por constituir uma ferramenta prática que fornece dados que exprimem o processo de remodelação vascular<sup>25,26</sup>.

No estudo de Fernandes e cols., desenhado para análise de sobrevivência nos pacientes portadores de HAPE, com 54 pacientes esquistossomóticos *versus* 95 idiopáticos, observou-se que nenhum paciente esquistossomótico era

**Tabela 4 – Comparação das médias de características hemodinâmicas segundo a distância percorrida (curta ou longa) no teste de caminhada de seis minutos**

Característica	TC6m	N	Média	DP	Valor p*
Índice cardíaco (L/min/m <sup>2</sup> )	≤ 332	29	2,7	1,2	0,349
	> 332	15	2,9	0,9	
Pressão média da artéria pulmonar (mmHg)	≤ 332	29	60,6	13,6	0,392
	> 332	15	56,6	16,5	
Resistência pulmonar (Dyn/seg/cm <sup>5</sup> )	≤ 332	29	1079,3	492,4	0,045†
	> 332	15	796,2	390,6	
Pressão média do átrio direito (mmHg)	≤ 332	28	12,0	6,5	0,837
	> 332	15	11,5	6,5	
Saturação de oxigênio (%)	≤ 332	29	61,8	9,7	0,085
	> 332	15	66,8	7,2	

\*Teste t de Student; † valor de "p" estatisticamente significativo; TC6m: teste de caminhada de seis minutos.



Tabela 5 – Comparação das médias de características hemodinâmicas segundo a classe funcional

Característica	CF	N	Média	DP	Valor p <sup>†</sup>
Índice cardíaco (L/min/m <sup>2</sup> )	I/II	21	2,8	0,7	0,552
	III/IV	23	2,7	1,3	
Pressão média da artéria pulmonar (mmHg)	I/II	29	55,2	15,7	0,081
	III/IV	15	62,9	12,7	
Resistência pulmonar (Dyn/seg/cm <sup>5</sup> )	I/II	21	800,2	417,2	0,013 <sup>†</sup>
	III/IV	23	1149,4	471,9	
Pressão média do átrio direito (mmHg)	I/II	21	11,5	5,7	0,741
	III/IV	22	12,1	7,2	
Saturação de oxigênio (%)	I/II	21	66,4	8,4	0,041 <sup>†</sup>
	III/IV	23	60,8	9,2	

\*Teste t de Student; † valor de “p” estatisticamente significativo; CF: classe funcional.

vasorreativo, ao contrário de 16,2% de vasorreatividade positiva nos idiopáticos<sup>8</sup>. Este estudo sugere que a etiologia esquistossomótica de hipertensão pulmonar possa estar associada estritamente à hipertensão portal, fisiopatogenia essa que não apresenta vasorreatividade pulmonar significativa<sup>8,3</sup>, informação discordante de outros estudos, que apontam várias semelhanças entre essas etiologias, inclusive sendo a HAPE recentemente reclassificada do grupo IV para o grupo I<sup>17,27-29</sup>. Os achados em análise são condizentes com o fato de que os pacientes portadores de HAPE são vasorreativos, porém em um valor abaixo dos registrados para a HAP idiopática que se situa em torno de 20%<sup>30</sup>.

Apesar de a esquistossomose ter, na sua fisiopatogenia, a hipótese da fibrose hepática/hipertensão portal, tem havido mudança nos paradigmas, havendo evidências de que o grau de hipertensão pulmonar não se associa com a intensidade da hipertensão portal, revelando-se associação dessa com a síndrome hepatopulmonar (doença hepática, hipoxemia arterial, dilatação vascular intrapulmonar)<sup>6,31</sup>, além de se considerar a influência da inflamação e imunidade, por meio de mediadores químicos como interleucinas 1 e 6, entre outras, na gênese da hipertensão pulmonar<sup>31-33</sup>.

Três variáveis hemodinâmicas estão relacionadas diretamente com risco de morte: pressão média da artéria pulmonar, pressão média do átrio direito e índice cardíaco<sup>11</sup>. Outras variáveis também parecem exercer algum efeito prognóstico como saturação de oxigênio na artéria pulmonar, resistência vascular pulmonar e relação entre resistências sistêmica e pulmonar<sup>3</sup>. D’Alonzo e cols.<sup>2</sup> evidenciaram 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, e o risco de morte associou-se com a queda do índice cardíaco e o aumento da pressão média do

átrio direito (OR: 1,99), especialmente quando o seu valor ultrapassava 20 mmHg, desse modo levando a uma sobrevida média de cerca de um mês<sup>2</sup>.

No estudo de sobrevivência em HAP primária, onde Sandoval e cols.<sup>11</sup> elaboraram uma proposta de equação para avaliação da estimativa de sobrevivência em um, três e cinco anos, a análise univariada das variáveis hemodinâmicas associadas a uma menor sobrevivência evidenciou um “hazard ratio” de 3,40 e 4,28 (p < 0,01 e p < 0,005), respectivamente, para resistência vascular pulmonar e saturação de oxigênio na artéria pulmonar, assim individuando a importância das medidas hemodinâmicas na probabilidade de sobrevida de pacientes idiopáticos<sup>11</sup>. Na nossa amostra, os dados sugerem que, na etiologia esquistossomótica, a resistência vascular pulmonar tem um papel mais significativo com relação à estimativa de gravidade clínica, podendo ser um referencial para o acompanhamento e avaliação da terapêutica desses pacientes.

Os pacientes portadores de HAPE menores de 40 anos de idade tiveram uma associação estatisticamente significativa, com maiores níveis de pressão média de artéria pulmonar (p < 0,001) e resistência pulmonar (p = 0,023) (Tabela 3), esse perfil de maior gravidade pode ser traduzido no fato de que as doenças com menor tempo de evolução não apresentariam mecanismos de adaptação, mediante modificação da complacência pulmonar, como pode ocorrer em grandes dilatações aneurismáticas dos vasos pulmonares, observados no decorrer do curso da doença.

Com relação aos parâmetros clínicos estudados, observou-se que, apesar da distância caminhada média ter ficado em torno de 254,9 metros, abaixo do valor de corte considerado como de pior prognóstico na literatura, a distribuição dos

pacientes em classes funcionais I/II e III/IV foi quase que igual (47,8% e 52,2%, respectivamente) (Tabela 2)<sup>13</sup>. Porém, quando se analisa a associação entre a menor distância caminhada e a maior classificação funcional, observa-se que a distância média caminhada foi significativamente maior nos pacientes com classe funcional I ou II em comparação com aqueles com classe funcional III ou IV ( $p < 0,001$ ).

Myamoto e cols.<sup>13</sup> apontaram que a distância caminhada diminuiu na proporção do aumento da classe funcional e que aqueles que caminharam menos de 332 metros tiveram uma maior taxa de mortalidade em se comparando aos indivíduos que caminharam mais que este valor<sup>13,34</sup>, esses autores evidenciaram ainda que, a cada aumento de 50 metros no TC6m, ocorre uma redução do risco de morte de 18%.

A classe funcional como marcador de gravidade mostrou que pacientes em classes I ou II têm uma sobrevida mediana de 58,6 meses, contra 31,5 meses dos pacientes da classe III e seis meses daqueles da classe funcional IV<sup>2</sup>. Em um estudo prognóstico com pacientes mais sintomáticos (CF III/IV), esses tiveram significativamente índices cardíacos mais baixos e maior risco de morte, em se comparando com as classes I/II (HR  $2,1 \pm 0,7$  vs.  $2,8 \pm 0,8$ ;  $p < 0,007$ ), porém não houve diferença significativa com relação à pressão média de artéria pulmonar e resistência pulmonar<sup>20</sup>.

Nessa amostra observou-se que os pacientes que tinham a classe funcional mais avançada, ou seja, eram mais sintomáticos, tiveram uma associação estatisticamente significativa com níveis menores de saturações de oxigênio na artéria pulmonar e maiores valores de resistência pulmonar ( $p = 0,041$  e  $p = 0,013$ , Tabela 5). Ao TC6m obtiveram-se associações semelhantes às descritas para classe funcional, porém com menores significâncias,  $p = 0,085$  para saturação de oxigênio e  $p = 0,045$  para resistência pulmonar (Tabela 4), o que pode apontar que, em nossa série, o ponto de corte para gravidade, com relação a distâncias caminhadas, seja menor.

Não se encontrou associação significativa entre a pressão média do átrio direito, parâmetro muito associado na literatura como indicador de gravidade e pior prognóstico<sup>2</sup>, com classe funcional ou teste de caminhada. Uma justificativa pode ter sido o fato de que nessa série não se obtiveram pressões média de átrio direito muito elevadas, o que pode ser traduzido numa pressão média de 11,9 mmHg, menor que o valor de 12 mmHg utilizado na literatura como ponto de corte para gravidade<sup>2</sup>. Também não se obteve associação com a pressão média da artéria pulmonar. Entre 84 pacientes portadores de HAPE, observou-se que 3,5% deles indicaram critério para teste de vasorreatividade positivo ao óxido nítrico, valor abaixo do encontrado para a forma idiopática (10%-20%)<sup>30,35,36</sup> e diferente do encontrado por Fernandes e cols.<sup>8</sup>, em que, entre 54 pacientes esquistossomóticos, não houve nenhum caso de vasorreativo. O achado em foco traduz-se como um novo dado que apontaria para que o teste de vasorreatividade pulmonar fosse útil quanto à avaliação de gravidade nos pacientes esquistossomóticos.

Quando se comparam as variáveis hemodinâmicas selecionadas (índice cardíaco, pressão média da artéria pulmonar, saturação de oxigênio na artéria pulmonar, pressão média do átrio direito e resistência arterial pulmonar) com a classificação funcional e distância caminhada, observa-se que a resistência arterial pulmonar associa-se negativamente com a distância caminhada e positivamente com a classificação funcional, denotando, neste estudo, que a resistência pulmonar não é apenas ferramenta diagnóstica, mas também auxiliaria na tomada de decisão clínica por ser valor denotativo de gravidade nos pacientes portadores de HAPE.

**Limitações:** a natureza monocêntrica e o fato de ter sido realizado em um centro de referência em área endêmica para esquistossomose podem ter originado um viés de seleção, com pacientes mais graves e com a doença em curso clínico mais avançado. Este foi um estudo com dados hemodinâmicos obtidos através do cateterismo cardíaco, em que houve uma estimativa de gravidade clínica mediante comparação com o teste de caminhada e classificação funcional da OMS; necessitando, porém, um seguimento clínico de longo prazo dos pacientes para avaliação prognóstica.

## Conclusão

Foi obtida uma porcentagem de resposta positiva ao teste de vasorreatividade pulmonar ao óxido nítrico de 3,5% (3 entre 84) nos pacientes portadores de HAPE, valor abaixo do encontrado para outras etiologias, sendo um dado inédito e que deve ser considerado em virtude do expressivo número de pacientes envolvidos. Essa frequência de resposta indica que, nessa etiologia, não se pode usar bloqueadores de canais de cálcio para o tratamento sem que tenha sido testada a vasorreatividade pulmonar. A resistência vascular pulmonar e a saturação de oxigênio na artéria pulmonar são variáveis do estudo hemodinâmico que devem ser utilizadas como marcadores de gravidade na HAPE. Pacientes menores de 40 anos constituem um subgrupo de maior risco em virtude de piores padrões hemodinâmicos, provavelmente, devidos ao menor tempo de adaptação da circulação pulmonar aos grandes regimes pressóricos encontrados nessa etiologia.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de mestrado de Flávio Adolfo Aranha Japyassú pela Universidade de Pernambuco.

### Referências

1. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1997;336(2):111-7.
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, 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.
3. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17):1573-619.
4. Butrous G, Ghofrani HA, Grimminger F. Pulmonary vascular disease in the developing world. *Circulation.* 2008;118(17):1758-66.
5. Lapa MS, Ferreira EVM, Jardim C, Martins BCS, Arakaki JSO, Souza R. Características clínicas dos pacientes com hipertensão pulmonar em dois centros de referência em São Paulo. *Rev Assoc Med Bras.* 2006;52(3):139-43.
6. Ferreira RC, Domingues AL, Bandeira AP, Markman Filho B, Albuquerque Filho ES, Correia de Araujo AC, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with schistosomal liver fibrosis. *Ann Trop Med Parasitol.* 2009;103(2):129-43.
7. Cavalcanti IL, Tompson G. História natural e diagnóstico diferencial da hipertensão arterial pulmonar esquistossomótica. *J Bras Med.* 1964;8:335-8.
8. dos Santos Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Dias BA, Souza S, et al. Survival in schistosomal-associated pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(9):715-20.
9. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992;327(2):76-81.
10. Raffy O, Azarian R, Brenot F, Parent F, Sitbon O, Petipretz 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.
11. Sandoval J, Baurerle O, Palomar A, Gomez A, Martinez-Guerra ML, Beltran M. Survival in primary pulmonary hypertension: validation of a prognostic equation. *Circulation.* 1994;89(4):1733-44.
12. Mendes AA, Japyassu FAA, Roberto F, Lampreia D, Albuquerque E, Roncal CGP, et al. Tratamento com stent em tronco de artéria coronária esquerda por compressão do tronco da artéria pulmonar em paciente com hipertensão arterial pulmonar esquistossomótica. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2010;18(1):89-94.
13. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki S, 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.
14. Halpern SD, Taichman DB. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure. *Chest.* 2009;136(1):37-43.
15. Machado MM, Rosa ACF, Oliveira IRS, Cerri GG. Aspectos ultrassonográficos da esquistossomose hepatoesplênica. *Radiol Bras.* 2002;35(1):41-5.
16. Katz N, Chaves A, Pellegrino J. A simple device for quantitative stool thick-smear technique in *Schistosomiasis mansoni*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1972;14(6):397-400.
17. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(Suppl.):40S-7S.
18. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7.
19. Walsh K, Alexander G. Alcoholic liver disease. *Postgrad Med J.* 2000;76(895):280-6.
20. Appelbaum L, Yigla M, Bendayan D, Reichart N, Fink G, Priel I, et al. Primary pulmonary hypertension in Israel: a national survey. *Chest.* 2001;119(6):1801-6.
21. Jardim CVP. Avaliação da distensibilidade da artéria pulmonar através de ressonância magnética e sua relação com a resposta ao teste agudo com vasodilatador em pacientes com hipertensão arterial pulmonar [dissertação]. São Paulo (SP): Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo; 2005.
22. Chemla D, Castelain V, Herve P, Lecarpentier Y, Brimiouille S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2002;20(5):1314-31.
23. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Loos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005;111(23):3105-11.
24. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2004;351(14):1425-36.
25. Robbins IM, Barst RJ, Channick RN, Rubin LJ. Pulmonary vasoreactivity in PPH. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(4):1267-8.
26. Sitbon O, Brenot F, Denjean A, Bergeron A, Parent F, Azarian R, et al. Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension. A dose-response study and comparison with prostacyclin. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(2 Pt 1):384-9.
27. Lapa M, Dias B, Jardim C, Fernandes JC, Dourado PM, Figueiredo M, et al. Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation.* 2009;119(11):1518-23.
28. Guimarães AC. Situação atual dos conhecimentos sobre o envolvimento cardiopulmonar na esquistossomose mansônica. *Arq Bras Cardiol.* 1982;38(4):301-9.
29. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1 Suppl):S43-54.
30. Opitz CF, Wensel R, Bettmann M, Schaffarczyk R, Linscheid M, Hetzer R, et al. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension: comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *Eur Heart J.* 2003;24(4):356-65.
31. Vargas FS, Checchi H, Pereira Barreto AC, Bellotti G, Romeiro Neto M, Pileggi F. Alterações hemodinâmicas na esquistossomose mansônica. *Arq Bras Cardiol.* 1981;37(6):443-9.
32. Chaves E. The pathology of the arterial pulmonary vasculature in manson's schistosomiasis. *Dis Chest.* 1966;50(1):72-7.
33. Ross AGP, Bartley PB, Sleigh AC, Olds GR, Li Y, Williams GM, et al. Schistosomiasis. *N Engl J Med.* 2002;346(16):1212-20.
34. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie M, Rubenfire M, et al. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2001;17(4):647-52.
35. Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, Neurohr CF, Kolbe T, Behr J. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest.* 2004;125(2):580-6.
36. Guimarães JJ, Lopes AA, Martins RF, Aiello VD, Carvalho ACC, Almeida DR, et al. [Guideline for diagnosis, evaluation and therapeutic of pulmonary hypertension]. *Arq Bras Cardiol.* 2003;81(Suppl 1):8-10.