



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

TIAGO ANDRÉ CARILHO FESTAS

***Estudo de Sobrevivência a Longo Prazo em doentes com
Hipertensão Pulmonar***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR RUI MIGUEL TERENAS LANÇA BAPTISTA

DRA. CÁTIA ANDREIA SANTOS FERREIRA

Abril/2021

Estudo de Sobrevivência a Longo Prazo em doentes com Hipertensão Pulmonar

Tiago C. Festas^a, Cátia Ferreira^{a,b}, Graça Castro^b, Rui Baptista^{a,c,*}, Lino Gonçalves^{a,b}

^a Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

^b Departamento de Cardiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

^c Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal

* Autor a ser enviada correspondência. Email: rui.baptista@fmed.uc.pt / tiagofestas1992@gmail.com

Abril/2021

Resumo

Introdução: A Hipertensão pulmonar (HTP) caracteriza-se pelo aumento progressivo da pressão arterial pulmonar, levando à insuficiência cardíaca (IC) direita e morte. A hipertensão arterial pulmonar (HAP) e a HTP tromboembólica crônica (HPTEC) mantêm prognóstico reservado. Em Portugal, poucos estudos retrospectivos foram realizados a longo prazo. Objetivou-se estimar a sobrevivência a 10 anos de doentes com HAP e HPTEC, detetando possíveis preditores de pior prognóstico.

Materiais e Métodos: Entre janeiro/2009 e janeiro/2020, todos os casos de HAP e HPTEC (177 doentes) acompanhados num centro de referência Português de HTP foram incluídos num estudo observacional retrospectivo, com um tempo de seguimento mediano de 5.0 [2.3-8.7] anos. Através da análise de regressão multivariada perspetivámos fatores de prognóstico independente.

Resultados: Os doentes diagnosticados com HAP tiveram uma prevalência no estudo de 70.6% (n=125), com média de idade ao diagnóstico de 43.9 (\pm 19.8) anos e supremacia do sexo feminino (72%). O subgrupo de HAP mais prevalente foi o associado a cardiopatia congénita (HAP-CPC) (49.6%;n=62), seguido de doença do tecido conjuntivo (HAP-DTC) (24.8%;n=31), idiopática/hereditária (17.6%;n=22), pulmonar portal (HPPo) (6.4%;n=8), doença pulmonar veno-oclusiva (0.8%;n=1) e anorexigénico (0.8%;n=1). A taxa de sobrevivência de HAP a longo prazo, 1^o, 5^o e 10^o anos, demonstrou ser 97%, 80% e 62%, respetivamente, com o subgrupo HAP-CPC a apresentar uma taxa de sobrevivência mais longa (98%, 88% e 79%) na mesma linha temporal. Doentes HAP-DTC e HPPo verificaram as menores taxas de sobrevivência a 10 anos, com 24% e 28%, respetivamente. Os doentes diagnosticados com HPTEC preenchem 29.4% (n=52) da *cohort*, apresentando uma idade média de 61.9 (\pm 14.5) anos e distribuição mais equitativa do sexo (feminino 53.8%). A taxa de sobrevivência de HPTEC a longo prazo, 1^o, 5^o e 10^o anos, foi de 98%, 86% e 70%, respetivamente. A idade [*hazard ratio* (HR) 1.02; IC95% (1.01-1.04);*p*=0.049], péptido natriurético tipo B (BNP) [HR 2.04; IC95% (1.16–3.60);*p*=0.01], admissão por IC descompensada [HR 3.15; IC95% (1.71–5.83);*p*<0.001] e o grupo de HTP (*p*=0.01) foram considerados preditores de mortalidade por todas as causas. Admissões por IC descompensada e BNP foram preditores independentes.

Conclusão: A taxa de sobrevivência a longo prazo de doentes com HAP foi de 62% e 70% para doentes diagnosticados com HPTEC. Dos subgrupos de HAP, a HAP-CPC apresentou a taxa de sobrevivência mais longa, enquanto doentes com HAP-DTC e com HPPo obtiveram o pior prognóstico. Fatores como idade avançada, BNP elevados, admissões

por IC descompensada e diagnóstico de HAP-DTC foram associados a uma maior mortalidade.

Palavras-Chave

Hipertensão pulmonar; Hipertensão arterial pulmonar; Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; Sobrevivência; Insuficiência cardíaca; Preditores de mortalidade.

Abstract

Introduction: Pulmonary hypertension (PH) is a clinical syndrome characterized by an increase in pulmonary artery resistance, leading to right heart failure and death. Among the five groups of PH, pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) stand out due to their ominous prognosis. However, very long-term outcomes data are scarce. We aimed to assess the very long-term survival of PAH and CTEPH patients followed in a Portuguese PH referral center.

Materials and Methods: Between January 2009 and January 2020, all incident PH cases were consecutively enrolled in a retrospective cohort study. A total of 177 patients were followed up for a median of 5.0 [interquartile range 2.3–8.7] years. Kaplan-Meier survival analysis was used to estimate 1-, 5- and 10-year survival and multivariate regression was used to predict independent prognostic factors.

Results: Patients diagnosed with HAP had a prevalence of 70.6% (n=125), with a mean age of 43.9 (\pm 19.8) years with and a clear female preponderance (72%). The most common PAH subgroups were congenital heart disease (PAH-CHD) (49.6%;n=62), followed by connective tissue disease (PAH-CTD) (24.8%;n=31), idiopathic/hereditary PAH (I/HPAH) (17.6%;n=22) and portopulmonary hypertension (PoPH) (6.4%;n=8). Survival rates at 1-, 5- and 10-years to PAH were 97%, 80% and 62%, respectively. Among PAH subgroups, PAH-CHD had the better long-term survival (10-year survival of 83%), whereas PAH-CTD and PoPH were associated with a worse prognosis (10-year survival of 24% and 28%, respectively). Patients diagnosed with CTEPH were 29.4% (n=52) of our cohort, with a mean age of 61.9 (\pm 14.5) and a similar distribution of sex (53.8% female). Survival rates at 1-, 5- and 10-years to CTEPH were 98%, 86% and 70%, respectively. Age [hazard ratio (HR) 1.02; 95%CI (1.01–1.04); $p=0.049$], BNP [HR 2.04; 95%CI (1.16–3.60); $p=0.01$], admission for decompensation of heart failure (HF) [HR 3.15; 95%CI (1.71–5.83); $p<0.001$] and PH type [$p=0.01$] were predictors of all-cause mortality. Regarding admissions for decompensated right HF, BNP was an independent predictor [HR 3.39; 95%CI (2.12–5.43); $p<0.001$] and no difference was found between PH etiologies.

Discussion: In this cohort of incident PH patients, the overall 10-year survival rate was 62% to patients diagnosed with PAH and 70% to CTEPH patients. Among subgroups of PAH, PAH-CHD patients had better overall prognosis, while patients with PAH-CTD and PoPH had the worst prognosis. Additionally, older age, higher BNP and admission for HF were associated with higher mortality.

Keywords

Pulmonary hypertension; Pulmonary arterial hypertension; Chronic thromboembolic pulmonary hypertension; Survival rate; Heart failure; Mortality predictors.

Introdução

A hipertensão pulmonar (HTP) é uma anomalia hemodinâmica caracterizada pelo aumento da pressão média nas artérias pulmonares, com etiologias muito variadas. Hemodinamicamente, define-se por pressão média na arterial pulmonar (PAPm) > 20 mmHg em repouso, medida por cateterismo cardíaco direito.¹⁻³ A HTP, independentemente da sua causa, associa-se a doença cardiopulmonar progressiva e grave, que agrava a capacidade funcional dos doentes e pode levar à morte em poucos anos. As mais de 50 causas de HTP agrupam-se em cinco grupos: 1) Hipertensão arterial pulmonar (HAP), subdividindo-se em idiopática/hereditária (HAPI/H), pulmonar portal (HPPo), associada a cardiopatia congénita (HAP-CPC), a doença do tecido conjuntivo (HAP-DTC) e a doença pulmonar veno-oclusiva (DPVO); 2) HTP relacionada com doença do coração esquerdo; 3) HTP relacionada com doença pulmonar/hipóxia; 4) HTP tromboembólica crónica (HPTEC); 5) HTP de etiologia não clara ou multifatorial.^{1,4,5} A HAP é rara, estimando-se uma incidência mundial de 1.1-7.6 por milhão de adultos por ano. Já as formas associadas ao grupo 2 e grupo 3 têm vindo a aumentar, acompanhando o aumento de prevalência da insuficiência cardíaca (IC) esquerda e da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), podendo atingir 10% na população acima dos 65 anos.^{5,6}

O seguimento, a avaliação prognóstica e a terapêutica do doente realizam-se com a análise conjunta da clínica, da avaliação da capacidade funcional de forma subjetiva com a classificação da Organização Mundial de Saúde (classe OMS/WHO) e de forma objetiva pelo teste de 6 minutos de marcha (T6MM), da avaliação dos níveis de péptido natriurético tipo B (BNP), da análise da função ventricular direita por ecocardiograma e ressonância magnética, pela existência de admissões por IC descompensada⁷ e pelos dados hemodinâmicos obtidos pelo cateterismo cardíaco direito.^{2,6,8} Com todos estes dados, os doentes podem ser classificados como de risco baixo, intermédio ou elevado.^{9,10} Apesar de nos últimos 15 anos vários ensaios clínicos terem demonstrado a eficácia de várias terapêuticas, o prognóstico do doente com HAP ou HPTEC continua limitado.¹⁰⁻¹² Após suspeita clínica e referenciação a um centro de referência, deve adotar-se uma estratégia individualizada, utilizando em monoterapia ou combinadas, quatro classes farmacológicas: antagonistas dos recetores de endotelina (ARE), inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (FFD-5i), análogos da prostaciclina e estimuladores da guanilato ciclase (eGC).^{2,9,10}

Em Portugal, existem poucas publicações acerca deste tema, destacando-se quatro estudos: o primeiro em 2013, multicêntrico, incluindo 79 doentes de 2008-2010¹³; outro, de 2017, do centro de referência de Coimbra, com 66 doentes de 2009-2015¹⁴; dois, publicados

em 2018, do centro de referência do Porto, com 101 doentes, de 2002 a 2013 e com 142 doentes, de 2005 a 2016^{15,16}. Tendo em consideração a importância da divulgação de dados a longo prazo por parte dos centros de tratamento de HTP em Portugal, este estudo propôs-se a caracterizar a população de doentes com HAP e HPTEC seguida no centro de tratamento de HTP do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), do ponto de vista clínico e terapêutico. Associadamente, foi ainda realizado um seguimento clínico a longo-prazo, bem como a identificação de preditores de mau prognóstico ou mortalidade.

Materiais e Métodos

Desenho do estudo

Estudo observacional, retrospectivo, envolvendo todos os casos de HTP incidentes do grupo 1 (HAP) e do grupo 4 (HPTEC) seguidos na Unidade de Doença Vascular Pulmonar (UVAP) do CHUC, entre janeiro de 2009 e janeiro de 2020. Os doentes com HAP foram classificados segundo subgrupos etiológicos (HAPI/H, HAP-CPC, HAP-DTC, HPPo e DPVO). Adotámos um subgrupo único através da junção da HAHl e HAPH para simplificar a análise. Os critérios recomendados pelas *Guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia de Hipertensão Pulmonar de 2015⁹ determinaram o diagnóstico e classificação etiológica dos doentes.

Como objetivo primário definimos o cálculo da taxa de sobrevivência dos doentes com HAP e HPTEC. O CHUC pertence aos quatro centros hospitalares de referência inicialmente definidos pelo Ministério da Saúde para o diagnóstico, seguimento e terapêutica da HTP, abrangendo cerca de 1,5 milhões de habitantes referentes à Administração Regional de Saúde do Centro. O estudo realizado assentou em normas éticas regidas pelos princípios apresentados na Declaração de Helsínquia (2008), com aprovação pelo comité de ética local para a investigação (Ref.^a CHUC-158-20).

Crítérios de inclusão e exclusão

Todos os doentes seguidos na consulta de HTP do CHUC entre janeiro de 2009 e janeiro de 2020 com o diagnóstico de HTP grupo 1 e grupo 4 foram incluídos. Doentes com menos de 18 anos e HTP grupo 2, 3 e 5 foram excluídos. A amostra totalizou 177 doentes.

Seguimento

As avaliações, seguimentos e terapêuticas propostas aos doentes foram realizadas pelos médicos da UVAP. Submetemos todos os doentes a história clínica completa e exame físico, bem como ao registo de informações demográficas (sexo, data de nascimento, data de óbito) e informações hemodinâmicas do cateterismo cardíaco direito diagnóstico [PAPm, pressão na aurícula direita (PAD), pressão de encravamento capilar pulmonar (PECP), índice cardíaco, resistência vascular pulmonar (RVP) e saturação de O₂ da artéria pulmonar (SvO₂)]. Adicionalmente, recolhemos os dados bioquímicos (BNP e creatinina), de modo periódico. Procedemos ao registo da informação clínica funcional pela classificação da *New York Heart*

Association (NYHA) ao diagnóstico e última visita, T6MM ao diagnóstico e terapêutica específica. Devido a alterações nas recomendações europeias ao longo do período, o tratamento registado é referente à data da última visita hospitalar. Concomitantemente, após o diagnóstico de HTP registámos todas as admissões hospitalares por IC descompensada, em qualquer centro hospitalar nacional. Ao longo do estudo, registaram-se 48 óbitos por todas as causas. Nenhum doente foi perdido durante o seguimento.

Análise Estatística

O estudo apresentado foi realizado com recurso ao *software Statistical Package for the Social Sciences 26* – SPSS 26. Nesta abordagem, realizámos uma análise independente para os grupos HAP e HPTEC, bem como, para cada subgrupo de HAP. Para tal, recorreremos a elementos de estatística descritiva para registo das variáveis demográficas e clínicas recolhidas, nas quais, aplicámos às variáveis contínuas uma análise por médias (\pm desvio padrão) ou medianas [amplitude inter-quartil] e para as variáveis categóricas adotámos frequências absoluta e relativa/percentual. Recorreremos à utilização de Curvas Kaplan-Meier para análises de sobrevivência onde, para definição de data de início do seguimento adotámos a data do primeiro cateterismo cardíaco direito ou da primeira consulta por HTP. O teste *Log-rank* foi utilizado para comparação entre os grupos em análise. Adicionalmente, realizámos uma análise univariável com recurso ao modelo de regressão Cox para determinar a relação entre possíveis fatores implicados na mortalidade por todas as causas e/ou admissão por IC descompensada, em doentes com HTP. Posteriormente, realizámos uma análise da co-linearidade entre variáveis e, por conseguinte, os fatores estatisticamente significativos resultantes desta análise foram sujeitos a uma análise multivariada com recurso ao modelo de regressão Cox, identificando preditores independentes na população em estudo. Um *p* inferior a 0.05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

População global

Neste estudo foram incluídos 177 doentes com HTP. Destes, 70.6% (n=125) pertenciam ao grupo 1 (HAP) e 29.4% (n=52) ao grupo 4 (HPTEC). Após o estabelecimento do diagnóstico de HAP ou HPTEC, o período de seguimento mediano em consulta foram 5.0 [2.3-8.7] anos. Durante o período em que decorreu o estudo, a taxa de mortalidade foi de 27.1%, correspondendo a 48 óbitos por todas as causas. De forma a clarificar as particularidades dos dois grupos estudados de HTP (HAP e HPTEC), os resultados serão expostos de modo independente para cada grupo etiológico, descrevendo a clínica, terapêutica e análise de sobrevivência.

Hipertensão Arterial Pulmonar

Clínica

Todas as características clínicas e hemodinâmicas da população encontram-se descritas na Tabela 1. A idade média ao diagnóstico em doentes com HAP foi de 43.9 (\pm 19.8) anos. A predominância do sexo feminino foi evidente, com mais de dois terços de mulheres (72%, n=90). O subgrupo mais comum de HAP foi o HAP-CPC (49.6%; n=62), seguindo-se a HAP-DTC (24.8%; n=31), o HAPI/H (17.6%; n=22), HPPo (6.4%; n=8), DPVO (0.8%; n=1) e anorexigénico (0.8%; n=1). Os dados hemodinâmicos obtidos invasivamente indicam que os doentes se apresentaram, maioritariamente, num estado avançado da doença. Obtiveram-se valores médios de PAPm de 56 (\pm 20) mmHg, PAD de 7 (\pm 4) mmHg, PECP de 10 (\pm 5) mmHg, RVP de 12 (\pm 8) unidades de Wood (WU), índice cardíaco de 2.8 (\pm 1.4) L/min/m² e SvO₂ de 69 (\pm 9) %. Apenas os valores RVP não são estatisticamente significativos face aos obtidos na HPTEC. Adicionalmente, na Tabela 1 são descritos outros dados de caracterização clínica dos doentes aquando do diagnóstico de HAP.

Terapêutica

Tal como demonstrado na Tabela 2, verificou-se que na última consulta de seguimento, a maioria dos doentes encontrava-se medicada com terapêutica dupla combinada, prevalente em 50.4% (n=63), enquanto que 26.4% (n=33) se encontrava medicada em monoterapia e 16.8% (n=21) em terapêutica tripla combinada. Verificou-se

assim o uso de terapêutica combinada em 67.2% (n=84) dos doentes à data da última consulta de seguimento. Uma minoria (6.4%, n=8) de doentes com HAP, todos pertencentes ao subgrupo HAP-CPC, não apresentava toma de terapêutica farmacológica na última visita. As classes farmacológicas mais prescritas, por ordem decrescente, foram: ARE (84.9%, n=106), FFD-5i (65.6%, n=82), análogos da prostaciclina (20.8%, n=26) e eGC (6.4%, n=8).

Análise de Sobrevivência

Quatro das cinco curvas de Kaplan-Meier apresentadas na Figura 1 são ilustrativas da análise de sobrevivência dos doentes com HAP. Os doentes com HAP alcançaram taxas de sobrevivência no 1º, 5º e 10º anos de 95%, 80% e 62%, respetivamente. Verificou-se que os doentes com HAP-CPC alcançaram a taxa de sobrevivência mais elevada de entre os subgrupos, com 98%, 88% e 79%, logo seguida da HAPI/H com taxas de 100%, 81% e 53%. Contrariamente, com prognóstico mais reservado encontraram-se os doentes com HPPo e HAP-DTC. Os doentes com HPPo ao 1º, 5º e 10º anos apresentam uma taxa de sobrevivência de 88%, 63% e 28%, respetivamente, enquanto que os doentes com HAP-DTC tiveram uma taxa de sobrevivência de 93%, 64% e 24%, respetivamente.

Uma análise semelhante foi realizada para admissões por IC descompensada, mostradas na Figura 2. Verificou-se que 15-20% dos doentes com HAP-CPC e HPPo apresentaram pelo menos um episódio de IC descompensada no final do seguimento clínico, contrastando com os cerca de 25% e 50% dos doentes com HAPI/H e HAP-DTC, respetivamente.

A análise combinada de eventos de mortalidade por todas as causas ou admissões por IC descompensada foi realizada e apresentada na Figura 3. Observou-se um melhor prognóstico em doentes com HAP-CPC, onde ao 5º e 10º anos cerca de 20% e 30%, respetivamente, sofreram um evento. Relativamente aos doentes com HAP-DTC, metade sofreu um evento aos 5 anos e 4 em cada 5 aos 10 anos de seguimento, evidenciando o pior prognóstico.

Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica

Clínica

Todas as características clínicas e hemodinâmicas da população encontram-se destacadas na Tabela 1. Os doentes com HPTEC foram diagnosticados com idade média de

61.9 (± 14.85) anos. O rácio de incidência quanto ao sexo   equitativo, com ligeira predominância feminina, 53.8% (n=28).

Os resultados obtidos no cateterismo card cio direito diagnóstico indicaram que os doentes se apresentaram num estado grave. Os valores médios de PAPm foram 49 (± 13) mmHg, PAD de 9 (± 5) mmHg, PECP de 13 (± 6) mmHg, RVP de 11 (± 5) WU,  ndice card cio de 2.2 (± 0.8) L/min/m² e SvO₂ de 63 (± 8) %. Apenas os valores RVP não são estatisticamente significativos relativos aos obtidos na análise hemodinâmica para doentes HAP.

Adicionalmente, na Tabela 1 são descritos outros dados de caracteriza o clínica dos doentes aquando do diagnóstico de HPTEC.

Terapêutica

Relativamente   estratégia terapêutica, esta encontra-se reportada na Tabela 2, aquando da última visita de seguimento. A maioria dos doentes encontrava-se sob monoterapia (42.3%, n=22), seguida de terapêutica dupla combinada (40.4%, n=21) e 1 doente (1.9%) sobre terapêutica tripla combinada. O uso de terapêutica combinada representou 42.3% (n=22) dos doentes   data da última consulta de seguimento. Do total de doentes com HPTEC, 32.7% (n=17) realizaram angioplastia pulmonar ou endarterectomia pulmonar (EAP). Após a cirurgia, 8 doentes não se encontravam sob qualquer tratamento farmacológico aquando do último seguimento, não necessitando de terapêutica vasodilatadora pulmonar por serem considerados curados após realiza o de EAP.

As classes farmacológicas utilizadas no tratamento dos doentes têm a seguinte distribui o: FFD-5i (51.9%, n=27), ARE (48.1%, n=25), eGC (26.9%, n=14) e análogos das prostaciclina (1.9%, n=1).

Análise de Sobrevivência

Uma das cinco curvas de Kaplan-Meier apresentadas na Figura 1 ilustra a curva de sobrevivência da popula o HPTEC, tendo em conta a mortalidade por todas as causas. Estes doentes atingiram percentagens de sobrevivência de 98%, 86% e 70%, a 1, 5 e 10 anos. A Figura 2 ilustra a incidência cumulativa de admissões por IC descompensada em doentes com HPTEC. Neste sentido, verificamos que a 10 anos, cerca de 40% dos doentes apresentaram pelo menos um episódio de descompens o card cia motivando internamento. Relativamente ao desfecho combinado de morte e internamento por IC descompensada, representado na figura 3, demonstra-se que ao 5^o e 10^o anos de

seguimento, sofreram o desfecho combinado cerca de 40% e 45% doentes com HPTEC, respetivamente.

Fatores de Prognóstico

Com o intuito de identificar preditores prognósticos, a análise multivariada com o modelo de regressão Cox obteve os resultados detalhados na Tabela 3 e demonstrados na Figura 4. A idade [*hazard ratio* (HR) 1.02, IC95% (1.01-1.04); $p=0.049$], BNP [HR 2.04, IC95% (1.16–3.60); $p=0.01$], admissão por IC descompensada [HR 3.15, IC95% (1.71–5.83); $p<0.001$] e o grupo de HTP ($p=0.01$) foram considerados preditores de mortalidade por todas as causas. De entre os subgrupos, o HAP-DTC obteve o pior prognóstico [HR 4.11, IC95% (1.08-15.57); $p=0.04$], seguido do HAP-CPC [HR 2.47, IC95% (0.91-6.72); $p=0.08$] e HPPo [HR 0.76, IC95% (0.27-5.83); $p=0.03$].

Discussão

Neste estudo de seguimento a longo-prazo de doentes com duas formas de HTP (HAP e HPTEC), conduzido num centro de referência situado na região Centro de Portugal, a etiologia mais comum foi a HAP, com 70.6%, seguida pela HPTEC, com os restantes 29.4%. Apesar do maior conhecimento sobre a HTP, o diagnóstico continua a realizar-se tardiamente. Relativamente ao prognóstico a longo prazo, as taxas de sobrevivência foram similares aos resultados de outras coortes nacionais e europeias.

Relativamente à HAP, e em semelhança a estudos prévios, confirmámos uma população maioritariamente feminina (72%) e jovem aquando do diagnóstico [43.9 (\pm 20.1) anos].¹⁷⁻²⁰ Em contrapartida, na HPTEC os doentes apresentaram-se com uma idade média de diagnóstico mais avançada [61.9 (\pm 14.5) anos] mas com uma distribuição por sexo equilibrada, com 53.8% de população feminina. Estes resultados para a HPTEC encontram-se de acordo com estudos Europeus recentes.^{21,22} Embora se associe à HAP uma idade mais jovem ao diagnóstico, a tendência para o diagnóstico em idade mais avançadas tem-se acentuado em estudos internacionais, justificados pelo envelhecimento progressivo da população e maior *awarness* para a doença.¹²

De entre os subgrupos da HAP, a HAP-CPC (49.6%) foi a mais prevalente. A proporção de doentes com HAP-CPC é mais elevada, quando comparada com a *coorte* de doentes do centro de referência da região Norte do país (34%).^{15,16} Internacionalmente, a relação é ainda mais distante, devido ao predomínio do subgrupo HAPI/H,²³ verificado no estudo Estados Unidos da América¹⁷, Espanha²⁴, França^{25,26}, República Checa²⁷, Reino Unido¹⁹ ou Dinamarca¹⁸. De notar que a prevalência de HAPI/H no grupo HAP na nossa *coorte* foi de apenas 17.6%, surgindo como terceira etiologia mais prevalente, atrás da HAP-CPC e da HAP-DTC (24.8%). A literatura sugere como explicação para esta predominância de doentes com HAP-CPC o reduzido número de cirurgias cardíacas corretivas realizadas no início dos anos 80 em Portugal, aquando do nascimento de muitos dos doentes em questão, desenvolvendo assim Síndrome de Eisenmenger, a forma mais avançada de HAP-CPC.¹⁶

Os nossos dados também sugerem que o diagnóstico de HTP está a realizar-se tardiamente. Para tal, baseámo-nos no estado clínico grave ao diagnóstico, e justificado com parâmetros da população total, aquando do diagnóstico: Classe OMS III/IV predominante (70.6%), T6MM abaixo de 440 m [400 (\pm 113) metros], BNP elevado (110 pg/mL), PAD elevada [8 (\pm 4) mmHg] ou índice cardíaco baixo [2.5 (\pm 1.3) L/min/m²]. Todos estes parâmetros classificam a HTP como de risco intermédio ou elevado ao diagnóstico, segundo as *Guidelines* 2015.⁹

A última década e meia foi rica em ensaios clínicos desenvolvidos para estabelecer a melhor estratégia terapêutica a aplicar nas várias formas de HTP. A estratégia atual baseia-se na estratificação de risco por diversos modelos (ESC⁹, REVEAL²⁰, Sueco²⁸ e COMPERA²⁹), todos com necessidade de diversos parâmetros (NYAH, T6MM, NT-ProBNP, PAD, etc).^{10,30} Segundo as recomendações de 2015, na terapêutica específica inicial poderá estar indicada a monoterapia com qualquer classe (dependendo do grau de severidade do doente), ou em terapêutica dupla combinada, com ambrisentano e tadalafil. Se houver uma resposta inadequada, escalam-se as classes e combinação das mesmas. Ainda assim, a estratégia terapêutica poderá variar consoante os subgrupos de HAP, não predominando um padrão rígido.^{9,10} Neste estudo, prevaleceu a terapêutica dupla combinada (50.4%) em detrimento da monoterapia (26.4%) para doentes HAP. Esta percentagem difere dos resultados encontrados no centro de referência da região norte, onde prevalecia a monoterapia.^{15,16} A justificação poderá dever-se a diferentes estratégias aplicadas, distintos estados evolutivos de doença ou o estudo em causa ter terminado em 2016, um ano após publicação das recomendações de 2015 e altura em que se intensificaram os estudos de terapêutica dupla combinada inicial.^{10,11}

Na HPTEC, a monoterapia e terapêutica combinada dupla são igualmente prevalentes (42.3% e 40.4%, respetivamente). Apesar da EAP e angioplastia pulmonar serem um método de eleição e potencialmente curativo para a HPTEC^{22,31}, este estudo revelou que estas foram aplicadas em apenas 32.7% dos doentes com HPTEC. Esta proporção encontra-se abaixo dos números reportados por outro centro de referência nacional, onde cerca de 40% dos doentes com HPTEC optam pela abordagem EAP ou angioplastia pulmonar, bem como em outras séries europeias.^{16,21,32} Estes dados poderão ser justificados com a EAP ser realizada apenas num hospital de referência nacional, bem como a angioplastia pulmonar, sendo os doentes referenciados ao estrangeiro há relativamente poucos anos atrás. Novas abordagens têm sido desenvolvidas, perspetivando novos avanços farmacológicos modificadores de prognóstico.³³

Ao longo dos 10 anos de seguimento foram registados 48 óbitos. A taxa de sobrevivência foi calculada a 1, 5 e 10 anos, tendo-se verificado resultados similares aos estudados em Portugal e na Europa para o 1º e 5º anos de HAP, 97% e 80%, e HPTEC, 98% e 86%, respetivamente. Quanto à sobrevivência ao 10º ano, os dados são escassos a nível nacional e europeu. Observámos uma estimativa de sobrevivência a 10 anos ligeiramente superior em doentes com HPTEC (78.8%) relativamente aos doentes com HAP (72.4%). Confirmámos que a HAP-CPC é o subgrupo que tem o melhor prognóstico a 10 anos (83.7%), confirmando a tendência de estudos prévios para estimativas ao 5º ano.¹⁴ O subgrupo em questão é o único a superar a estimativa para HPTEC. Os restantes subgrupos de HAP obtiveram pior estimativa de sobrevivência a 10 anos, nomeadamente o grupo de doentes

com HAP-DTC ou com HPPo, com 24% e 28%. Este pior prognóstico vital associa-se igualmente a uma maior probabilidade de internamento por IC descompensada. Estes resultados poder-nos-ão indicar um diagnóstico num estado mais avançado ou fatores fisiopatológicos que condicionem uma menor resposta à terapêutica vasodilatadora pulmonar. Num ponto intermédio encontra-se a HAPI/H, com sobrevivência estimada a 10 anos de 53%.

Finalmente, procurou-se identificar de entre dados hemodinâmicos, bioquímicos, epidemiológicos e clínicos possíveis indicadores que predispunham os doentes a um maior risco de mortalidade por todas as causas ou internamentos por IC descompensada. Neste sentido, identificámos o Log(BNP) à inclusão [HR 2.04, IC95% (1.16-3.6)], como preditor independente. A idade avançada aquando do diagnóstico de HTP teve igualmente valor preditivo [HR=1.02, IC95% (1.01-1.04)], não se verificando consenso na literatura na sua definição como preditor de mau prognóstico.⁸ Os dois preditores de prognóstico mais fortes para mortalidade por todas as causas foram a presença de um episódio prévio de descompensação de IC [HR=3.15, IC95% (1.71-5.83)] e a etiologia HAP-DTC [HR=4.11, IC95% (1.08-15.57)]. Na literatura, outras variáveis têm demonstrado poder preditivo, como a classe OMS e a distância percorrida no T6MM.⁸ Os exames de imagem, como a ecocardiografia³ e ressonância magnética nuclear³⁴ ou de biologia molecular³⁵⁻³⁷ têm sido estudados para detetar e prever o mais precocemente possível a progressão da doença, perspetivando-se novos avanços nos próximos anos.

Embora estes dados constituam atualmente a amostra com maior número de doentes-anos na HAP e HPTEC a nível nacional, o estudo tem várias limitações. A amostra é relativamente pequena quando comparada a grandes estudos europeus^{12,17,21,26}. A principal justificação para o valor amostral ser reduzido deve-se ao facto de ser um estudo unicêntrico. Adicionalmente, as alterações terapêuticas provocadas pela inovação científica e alterações nas recomendações internacionais podem ter impacto na sobrevivência ao longo do seguimento clínico. O facto de o CHUC não dispor de realização de técnicas potencialmente curativas de HPTEC, como a EAP, poderá reduzir a realização das mesmas, enviesando os resultados relativamente ao tratamento e sobrevivência deste grupo. Como pontos fortes do estudo, afirmamos a ausência de perda de doentes durante o *follow-up* dos mesmos. Adicionalmente, toda a amostra foi composta por doentes incidentes e consecutivos, em que o seguimento foi homogêneo e realizado por apenas dois médicos especialistas na área, num centro de referência nacional para o tratamento de HTP.

Conclusão

Após este estudo retrospectivo, concluímos que na região Centro a incidência de cada subgrupo de HAP segue o padrão nacional, com o subgrupo HAP-CPC predominante, embora diste da proporção presente na Europa, na qual o predomínio é de HAPI/H. Adicionalmente, verificámos que o diagnóstico de HTP tende a efetuar-se tardiamente, comprometendo a sobrevida a longo prazo. A nossa análise revelou prognósticos distintos a longo prazo, embora sempre reservados, tendo verificado uma sobrevivência estimada a 10 anos de 70% na HPTEC e 62% na HAP. Estes dados salientam a importância da criação de um registo multicêntrico nacional, com período de seguimento prolongado, permitindo obter uma amostra maior, para melhor caracterização da população e, conseqüentemente, melhorar o conhecimento nacional sobre estas duas doenças.

Referências

1. Simonneau, G. *et al.* Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 53, (2019).
2. Mandras, S. A. *et al.* Pulmonary Hypertension: A Brief Guide for Clinicians. *Mayo Clin. Proc.* 95, 1978–1988 (2020).
3. Yaghi, S. *et al.* Clinical update on pulmonary hypertension. *J. Investig. Med.* 68, 821–827 (2020).
4. Simonneau, G. *et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 62, (2013).
5. Hoeper, M. M. *et al.* A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir. Med.* 4, 306–322 (2016).
6. Hoeper, M. M. *et al.* Pulmonary hypertension. *Dtsch. Arztebl. Int.* 114, 73–84 (2017).
7. Hicks, K. A. *et al.* 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. *Circulation* 137, 961–972 (2018).
8. Stępnowska, E. *et al.* Prognostic factors in pulmonary arterial hypertension: Literature review. *Adv. Clin. Exp. Med.* 26, 549–553 (2017).
9. Galiè, N. *et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 46, 903–975 (2015).
10. Galiè, N. *et al.* Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 53, (2019).
11. Noordegraaf, A. V. *et al.* Pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 25, 4–11 (2016).
12. Thenappan, T. *et al.* Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ* 360, (2018).
13. Baptista, R. *et al.* Pulmonary hypertension in Portugal: first data from a nationwide registry. *Biomed Res. Int.* (2013).
14. Marques-Alves, P. *et al.* Real-world, long-term survival of incident patients with pulmonary arterial hypertension. *Rev. Port. Pneumol.* 23, 124–131 (2017).
15. Gomes, A. *et al.* Pulmonary hypertension: Real-world data from a Portuguese expert referral centre. *Pulmonology* 24, 231–240 (2018).
16. Santos, M. *et al.* Long-term survival in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Insights from a referral center in Portugal. *Rev. Port. Cardiol.* 37, 749–757 (2018).
17. Benza, R. L. *et al.* An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the reveal registry. *Chest* 142, 448–456 (2012).
18. Korsholm, K. *et al.* Survival in an incident cohort of patients with pulmonary arterial hypertension in Denmark. *Pulm. Circ.* 5, 364–369 (2015).
19. Ling, Y. *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.* 186, 790–796 (2012).

20. Benza, R. L. *et al.* Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: Insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL). *Circulation* 122, 164–172 (2010).
21. Escribano-Subías, P. *et al.* Management and outcomes in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: From expert centers to a nationwide perspective. *Int. J. Cardiol.* 203, 938–944 (2016).
22. Wilkens, H. *et al.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int. J. Cardiol.* 272, 69–78 (2018).
23. Awdish, R. & Cajigas, H. Definition, epidemiology and registries of pulmonary hypertension. *Heart Fail. Rev.* 21, 223–228 (2016).
24. Escribano-Subias, P. *et al.* Survival in pulmonary hypertension in Spain: Insights from the Spanish registry. *Eur. Respir. J.* 40, 596–603 (2012).
25. Humbert, M. *et al.* Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 36, 549–555 (2010).
26. Humbert, M. *et al.* Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 173, 1023–1030 (2006).
27. Jansa, P. *et al.* Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: A retrospective analysis of a nationwide registry. *BMC Pulm. Med.* 14, 1–9 (2014).
28. Kylhammar, D. *et al.* A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 39, 4175–4181 (2018).
29. Hoepfer, M. M. *et al.* Mortality in pulmonary arterial hypertension: Prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur. Respir. J.* 50, 1–10 (2017).
30. Humbert, M. *et al.* Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 53, (2019).
31. Papamatheakis, D. G. *et al.* Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: JACC Focus Seminar. *J. Am. Coll. Cardiol.* 76, 2155–2169 (2020).
32. Hurdman, J. *et al.* ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a. *Eur. Respir. J.* 39, 945–955 (2012).
33. Spiekerkoetter, E. *et al.* New and Emerging Therapies for Pulmonary Arterial Hypertension. *Physiol. Behav.* 176, 139–148 (2017).
34. Jorge, E. *et al.* Optical coherence tomography of the pulmonary arteries: A systematic review. *J. Cardiol.* 67, 6–14 (2016).
35. Baptista, R. *et al.* MicroRNA-424(322) as a new marker of disease progression in pulmonary arterial hypertension and its role in right ventricular hypertrophy by targeting SMURF1. *Cardiovasc. Res.* 114, 53–64 (2018).
36. Boucherat, O. *et al.* microRNA and Pulmonary Hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 888, 237–252 (2015).

37. Santos-Ferreira, C. A. *et al.* Micro-RNA Analysis in Pulmonary Arterial Hypertension: Current Knowledge and Challenges. *JACC Basic to Transl. Sci.* 5, 1149–1162 (2020).

Anexos

Tabelas

Tabela 1 – Características base da população em estudo (total, HAP e HPTEC) ao diagnóstico.

	Total (n= 177)	HAP (n=125)	HPTEC (n=52)	Valor-p
Idade, anos	49.2±20.1	43.9±19.8	61.9±14.5	<0.001
Masculino, n (%)	59 (33.3)	35 (28.0)	24 (46.2)	0.02
Diagnóstico				
HAPI/H, n (%)	22 (12.4)	22 (17.6)	NA	
DTC, n (%)	31 (17.5)	31 (24.8)	NA	
CPC, n (%)	62 (35.0)	62 (49.6)	NA	
HPPo, n (%)	8 (4.5)	8 (6.4)	NA	
DPVO, n (%)	1 (0.6)	1 (0.8)	NA	
Anorexigénica, n (%)	1 (0.6)	1 (0.8)	NA	
NYHA				0.41
I/II, n (%)	52 (29.4)	39 (31.2)	13 (25.0)	
III/IV, n (%)	125 (70.6)	86 (68.8)	39 (75.0)	
T6MM, m	400±113	403±115	395±109	0.74
Hemodinâmica				
PAPm, mmHg	53±18	56±20	49±13	0.02
PAD, mmHg	8±4	7±4	9±5	0.006
PECP, mmHg	11±5	10±5	13±6	0.004
Índice Cardíaco, l/min/m ²	2.5±1.3	2.8±1.4	2.2±0.8	0.002
RVP, WU	12±7	12±8	11±5	0.19
SvO ₂ , %	67±10	69±9	63±8	<0.001
Biomarcadores				
BNP, pg/ml	110 [39-402]	84 [37-348]	228 [75-889]	0.03
Creatinina, mg/dl	0.87 [0.71-1.08]	0.84 [0.70-1.04]	0.92 [0.75-1.09]	0.15

HPT: Hipertensão pulmonar; HAP: Hipertensão arterial pulmonar; HPTEC: HTP tromboembólica crónica; HAPI/H: HAP associada a doença idiopática/hereditária; DTC: HAP associada a doença do tecido conjuntivo; CPC: HAP associada a cardiopatia congénita; HPPo: HTP pulmonar portal; DPVO: HTP associada a doença pulmonar veno-oclusiva; NYHA: Classificação New York Heart Association; T6MM: Teste de 6 minutos de marcha; PAPm: Pressão arterial pulmonar média; PAD: Pressão na aurícula direita; PECP: Pressão de encravamento capilar pulmonar; RVP: Resistência vascular pulmonar; SvO₂: Saturação de O₂ da artéria pulmonar; BNP: Péptido natriurético auricular tipo B; NA: Não aplicável.

Tabela 2 – Tratamento para a Hipertensão Pulmonar aquando da última visita hospitalar.

	Total (n= 177)	HAP (n=125)	HPTEC (n=52)
Classe Farmacológica, n (%)			
Sem tratamento farmacológico	16 (9.0)	8 (6.4)	8 (15.4)
FFD-5i	109 (61.6)	82 (65.6)	27 (51.9)
ARE	131 (74.0)	106 (84.8)	25 (48.1)
Análogo das prostaciclina	27 (15.3)	26 (20.8)	1 (1.9)
eGC	22 (12.4)	8 (6.4)	14 (26.9)
Combinação Terapêutica, n (%)			
Mono	55 (31.1)	33 (26.4)	22 (42.3)
Dupla	84 (47.5)	63 (50.4)	21 (40.4)
Tripla	22 (12.4)	21 (16.8)	1 (1.9)
Terapêutica Não Farmacológica, n (%)			
EAP/Angioplastia Pulmonar	17 (9.6)	0 (0)	17 (32.7)

HTP: Hipertensão pulmonar; HAP: Hipertensão arterial pulmonar; HPTEC: HTP tromboembólica crónica; FFD-5i: Inibidores da fosfodiesterase tipo 5; ARE: Antagonista do recetor da endotelina; eGC: Estimuladores da guanilato ciclase; EAP: Endarterectomia pulmonar.

Tabela 3 – Análise uni e multivariada de preditores para mortalidade por todas as causas realizada por análise Cox de risco proporcional.

Variável	Modelo Univariável		Modelo Multivariável	
	HR (IC95%)	Valor-p	HR (IC95%)	Valor-p
Objetivo 1: Mortalidade por todas as causas				
Idade, por ano	1.03 (1.01-1.04)	0.001	1.02 (1.01-1.04)	0.049
Log(BNP)	2.50 (1.60-3.90)	<0.001	2.04 (1.16-3.60)	0.01
Admissão por IC descompensada	4.32 (2.43-7.68)	<0.001	3.15 (1.71-5.83)	<0.001
Subgrupo HAP (referência HPTEC)		0.001		0.01
HAP	1.18 (0.43-3.18)	0.75	1.17 (0.40-3.48)	0.77
HAP-CPC	0.65 (0.28-1.50)	0.31	2.47 (0.91-6.72)	0.08
HAP-DTC	2.84 (1.28-6.29)	0.01	4.11 (1.08-15.57)	0.04
HPPo	3.49 (1.11-11.02)	0.03	0.76 (0.27-5.83)	0.03

HR: Hazard Ratio; BNP: Péptido natriurético auricular tipo B; IC: Insuficiência cardíaca; HTP: Hipertensão pulmonar; HAP: Hipertensão arterial pulmonar; HPTEC: HTP tromboembólica crónica; HAP-CPC: HAP associada a cardiopatia congénita; HAP-DTC: HAP associada a doença do tecido conjuntivo; HPPo: HTP pulmonar portal.

Figuras

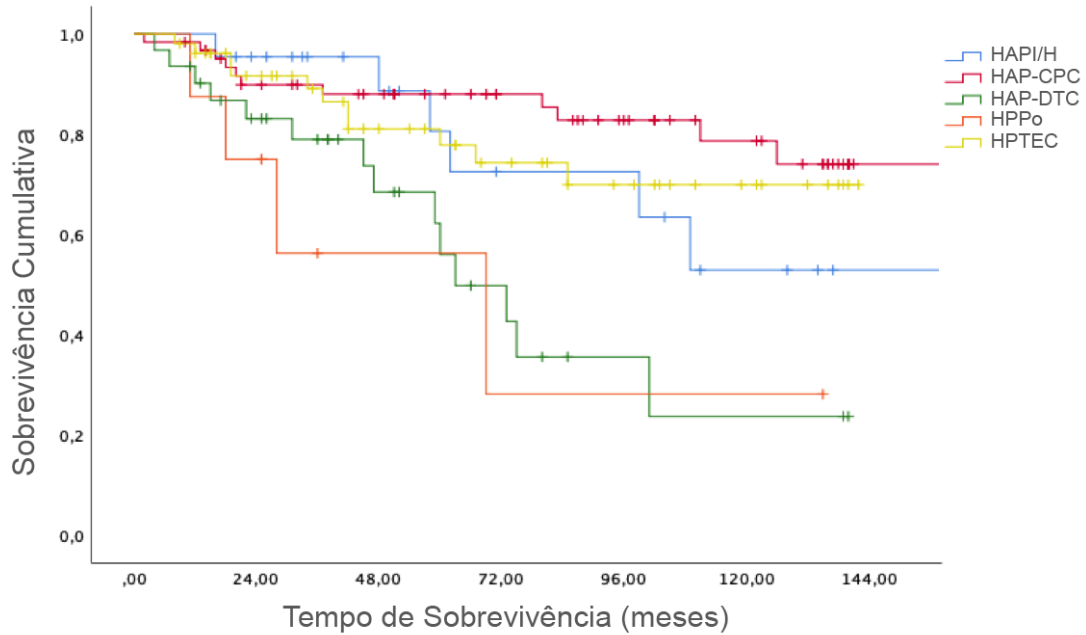


Figura 1 – Curvas de Kaplan-Meier referentes à taxa de sobrevivência de acordo com a mortalidade por todas as causas em doentes com Hipertensão pulmonar (HTP), estratificada pelas diferentes etiologias. HAPI/H – HAP associada a doença idiopática/hereditária; HAP-CPC – HAP associada a cardiopatia congénita; HAP-DTC – HAP associada a doença do tecido conjuntivo; HPPo – HTP pulmonar portal; HPTEC – HTP tromboembólica crónica.

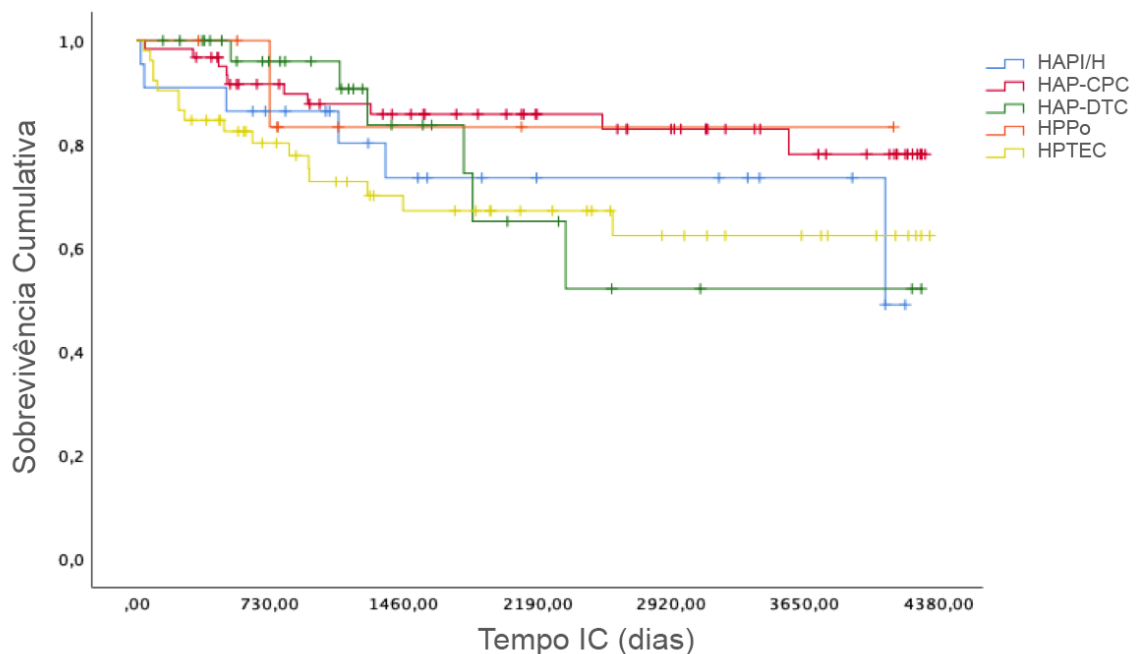


Figura 2 – Curvas de Kaplan-Meier referentes à admissão por insuficiência cardíaca descompensada, estratificada pelas diferentes etiologias de Hipertensão pulmonar (HTP). HAPI/H – HTP associada a doença idiopática/hereditária; HAP-CPC – HAP associada a cardiopatia congénita; HAP-DTC – HAP associada a doença do tecido conjuntivo; HPPo – HTP pulmonar portal; HPTEC – HTP tromboembólica crónica.

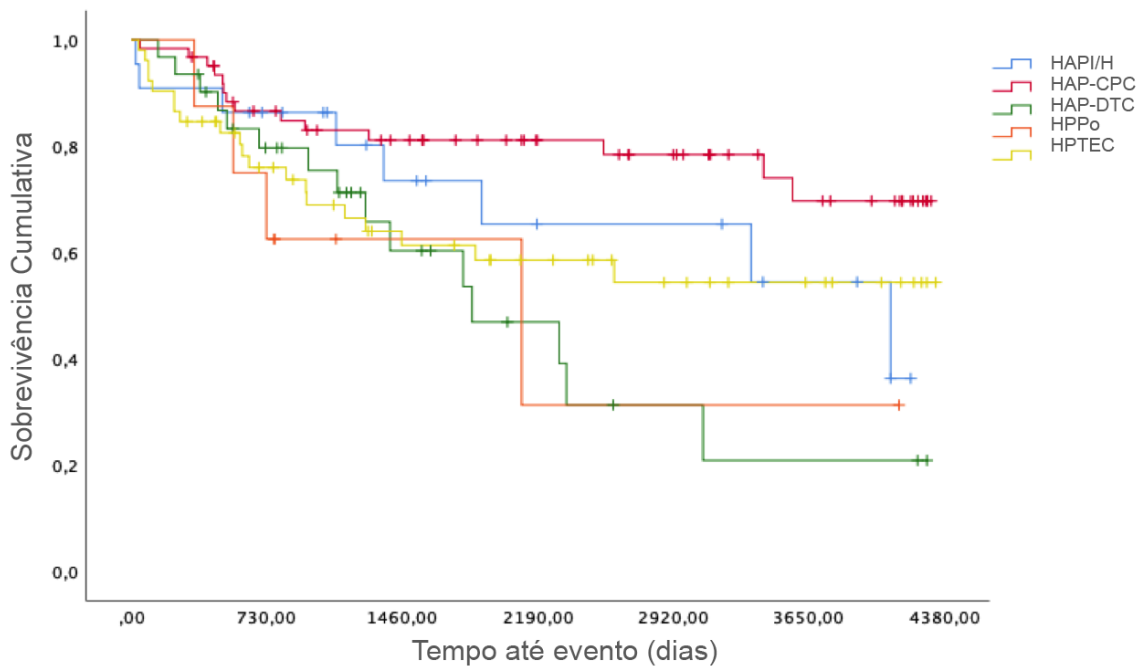


Figura 3 – Curvas de Kaplan-Meier referentes a evento de análise combinada de mortalidade por todas as causas ou admissão por insuficiência cardíaca descompensada, estratificada pelas diferentes etiologias de Hipertensão pulmonar (HTP). HAPI/H – HTP associada a doença idiopática/hereditária; HAP-CPC – HAP associada a cardiopatia congênita; HAP-DTC – HAP associada a doença do tecido conjuntivo; HPPo – HTP pulmonar portal; HPTEC – HTP tromboembólica crônica.

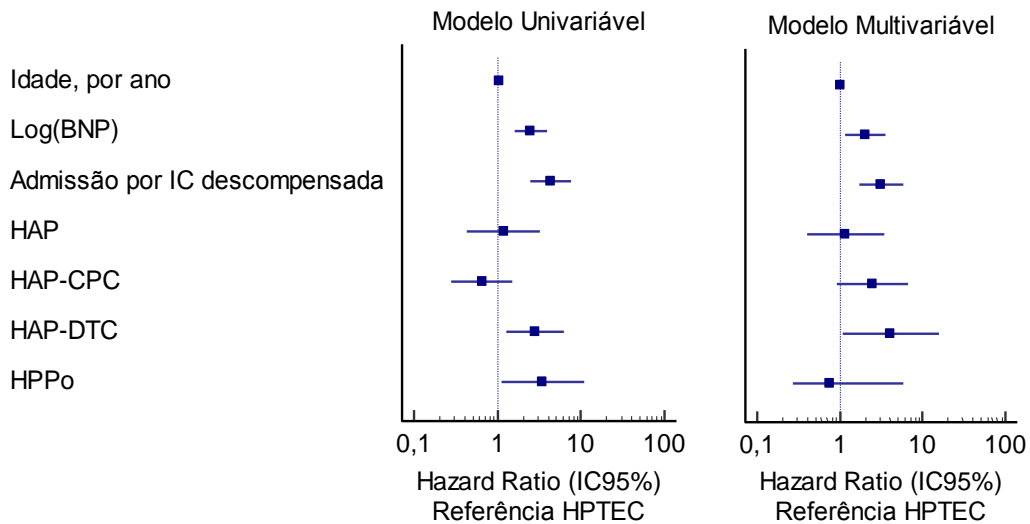


Figura 4 – Análise uni e multivariada de preditores para mortalidade por todas as causas realizada por análise Cox de risco proporcional. BNP: Péptido natriurético auricular tipo B; IC: Insuficiência cardíaca; HTP: Hipertensão pulmonar; HAP: Hipertensão arterial pulmonar; HAP-CPC: HAP associada a cardiopatia congênita; HAP-DTC: HAP associada a doença do tecido conjuntivo; HPPo: HTP pulmonar portal; HPTEC: HTP tromboembólica crônica;

Lista de Abreviaturas

ARE – Antagonista do recetor de endotelina

BNP – Péptido natriurético auricular tipo B

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

EAP – Endartrectomia Pulmonar

eGC – Estimuladores da guanilato ciclase

FFD-5i – Inibidores da fosfodiesterase tipo 5

HAP – Hipertensão Arterial Pulmonar

HAP-CPC – Hipertensão Arterial Pulmonar associada a cardiopatia congénita

HAP-DTC – Hipertensão Arterial Pulmonar associada a doença do tecido conjuntivo

HAPI/H – Hipertensão Arterial Pulmonar idiopática/hereditária

HPPo – Hipertensão Pulmonar Portal

HPTEC – Hipertensão Pulmonar tromboembólica crónica

HTP – Hipertensão Pulmonar

IC – Insuficiência Cardíaca

OMS/WHO – Organização Mundial de Saúde

PAD – Pressão arterial direita

PAPm – Pressão pulmonar arterial média

PECP – Pressão de encravamento capilar pulmonar

PVOD – Hipertensão Pulmonar associada a doença veno-oclusiva.

RVP – Resistência Vascular Pulmonar

T6MM – Teste de 6 minutos de marcha

UVAP – Unidade de Doença Vascular Pulmonar