

Artigo

## Objetivos Terapêuticos e Métodos de Acompanhamento do Tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar

### Therapeutic goals and follow-up during Pulmonary Arterial Hypertension treatment

Marcelo Luiz da Silva Bandeira<sup>1</sup>, Daniel Waetge<sup>2</sup>

#### Resumo

**Objetivos:** Abordar as evidências mais recentes quanto às diferentes metas terapêuticas a serem atingidas na HAP e como fazer esse seguimento clínico para um maior impacto na sobrevida.

**Achados mais recentes:** As últimas recomendações oriundas do 5o Simpósio Mundial de HP ocorrido em 2013 sugerem o alcance de metas terapêuticas a serem alcançadas para uma maior sobrevida dos pacientes. A agregação de critérios clínicos, funcionais e de avaliação da função ventricular direita torna-se de suma importância para o sucesso terapêutico. Entretanto, evidências oriundas de registros clínicos também surgiram como elementos mais próximos da realidade dos centros de referência.

**Resumo:** Considera-se hoje como metas mais relevantes: manutenção de CF I / CF II; normalização ou quase normalização da função e dimensão do VD; PAD média < 8 mmHg e IC > 2,5 a 3,0 L/min/m<sup>2</sup>; TC6M acima de 380 a 440 metros; VO<sub>2</sub> de pico > 15 ml/min/kg e/ou EqCO<sub>2</sub> < 45 l/min/l/min; e normalização nos níveis de BNP. Ainda não se encontram contempladas metas psicossociais, nutricionais ou de qualidade de vida. A avaliação seriada deve ser a cada 3 a 6 meses baseando em terapia combinada sequencial preferencialmente, considerando-se a terapia combinada simultânea em casos selecionados.

**Descritores:** Hipertensão Pulmonar; sobrevida; terapia guiada por metas revisão.

#### Abstract

**Objectives:** Discuss the latest evidence related to therapeutic goals that need to be reached in PAH and how to make this serial assessment in order to improve survival.

**Most recent findings:** Last recommendations from the 5th World Symposium on Pulmonary Hypertension held in 2013 suggest that therapeutic goals need to be reached in order to improve survival of the patients. The use of clinical and functional criteria associated to right ventricle function analysis has gained a greater importance to achieve therapeutic success. Nevertheless, data from clinical registries generated evidence that represent clinical practice similar to what is done at Pulmonary Hypertension centres.

**Summary:** The most relevant therapeutic goals that need to be reached are: maintainance of WHO functional class I / II; normal or near normal right ventricle function and dimensions; RAP < 8 mmHg and CI > 2,5 a 3,0 L/min/m<sup>2</sup>; 6MWD > 380 – 440 m; peak VO<sub>2</sub> > 15 ml/min/kg or EqCO<sub>2</sub> < 45 l/min/l/min; normalization of BNP levels. There are no established goals related to psychosocial, nutritional ou quality of life aspects. Serial assessment should be made each 3 to 6 months based preferentially on sequential combined therapy. Upfront combination therapy can be considered in selected cases.

**Keywords:** Pulmonary hypertension; survival; therapy guided by reviewing goals

1 - Médico do Ambulatório de Hipertensão Pulmonar do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho ; Professor de Clínica Médica da Universidade Estácio de Sá

2 - Coordenador do Ambulatório de Hipertensão Pulmonar, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho; Professor de Pneumologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro

## Introdução

A Hipertensão Arterial Pulmonar é uma doença de caráter progressivo que cursa com comprometimento tanto da vasculatura pulmonar quanto do ventrículo direito, sendo caracterizada sob o ponto de vista hemodinâmico por uma pressão arterial pulmonar média  $\geq 25$  mmHg em repouso, associada a uma pressão de oclusão de artéria pulmonar  $\leq 15$  mmHg e uma resistência vascular pulmonar  $> 3$  unidades Wood.<sup>1</sup> A expressão clínica desta desordem refletirá a capacidade adaptativa do ventrículo direito a uma elevação progressiva de sua pós-carga, exigindo o entendimento da existência de uma Unidade Cardiopulmonar como ponto central no seguimento clínico destes pacientes.<sup>2</sup>

A evolução do conhecimento de diferentes mecanismos fisiopatológicos levou ao desenvolvimento de fármacos validados em ensaios clínicos randomizados, permitindo hoje uma terapia combinada com 2 ou até 3 classes farmacológicas diferentes, inclusive por vias de administração diferentes.<sup>3</sup> Entretanto algumas questões ainda se encontram não respondidas: quando devemos iniciar terapia combinada? Como a terapia combinada deve ser iniciada: de forma preemptiva ou sequencial? O uso racional da terapia combinada ou mesmo a decisão de se manter o paciente em monoterapia exige que se estabeleçam objetivos terapêuticos e formas de acompanhamento dos mesmos, o que justifica o foco desta revisão.

## Uso de metas objetivas na HAP baseado em diretrizes

O início do tratamento da HAP com terapias específicas está indicado em pacientes sem vasorreatividade pulmonar documentada durante realização do cateterismo cardíaco direito ou que, mesmo sendo vasorreativos, não apresentaram resposta clínica adequada e sustentada ao bloqueador de canal de cálcio iniciado.<sup>3</sup>

A escolha da terapia inicial será feita conforme a classe funcional (CF) do paciente, tendo em vista sua importância como preditor de sobrevida bem como sua reprodutibilidade e simplicidade na obtenção.<sup>3</sup> A classe funcional também tem relevância prognóstica no seguimento clínico, visto que pacientes que permanecem ou passam para CF I ou II apresentam melhor sobrevida em comparação a aqueles que permanecem em CF III / IV.<sup>4-7</sup> Entretanto, seu baixo grau de concordância interobservador exige a avaliação conjunta de outros parâmetros mais objetivos, conforme será discutido a seguir.

O teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) é um método simples e reprodutível de avaliação da capacidade ao exercício. Sua validade como preditor de eventos foi alvo de recente meta-análise envolvendo 22 estudos, com um total de mais de três mil pacientes e concluiu que variações da distância no teste não foram preditores

de desfechos favoráveis<sup>8</sup>. Por outro lado, a validação de valores absolutos do TC6M oriunda principalmente do registro norte-americano REVEAL e de estudo prévio com epoprostenol motivam o uso de um alvo para o TC6M entre 380 e 440 m.<sup>4,9</sup> Esse alvo sofre influência de alguns aspectos clínicos como a faixa etária e, principalmente, aqueles em CF II, o que mantém a necessidade de outras formas de avaliação combinadas.<sup>10</sup>

O teste cardiopulmonar (TCP) é um método de avaliação do esforço máximo durante o exercício que permite uma visão integrada da função muscular periférica, cardíaca e pulmonar.<sup>10</sup> Sua validação como preditor se dá na avaliação inicial dos pacientes, onde um valor de pico de  $VO_2$  maior que 15 ml/kg/min associa-se com melhor evolução clínica, podendo agregar como outro parâmetro funcional de validade prognóstica o equivalente respiratório de  $CO_2$  (Eq $CO_2$ ), cujo ponto de corte para prever melhor evolução é abaixo de 45 l/min / l /min.<sup>11,12</sup>

Quando ao uso de biomarcadores como metas terapêuticas, seu uso não foi validado em estudos clínicos prospectivos até o momento, entretanto, a recomendação para o seu uso como meta foi extrapolado de outras evidências<sup>10</sup>. Tanto o BNP como o NT-proBNP foram validados como preditores e o BNP parecem ter seus valores correlacionados com a melhora evolutiva funcional e hemodinâmica observada em diferentes ensaios clínicos, mas com valores que variam conforme sexo e idade.<sup>13</sup> Já o NT-proBNP teve validado, numa coorte de 109 pacientes com HAP idiopática, um valor acima de 1800 pg/ml como preditor de melhor evolução independente do seu valor inicial.<sup>14</sup>

Tendo em vista a importância do remodelamento ventricular direito na evolução clínica de portadores de HAP, é esperado que tentasse ser validado o uso de métodos de imagem como potenciais alvos terapêuticos.<sup>2,10</sup> A ecocardiografia apresenta diversos parâmetros do VD previamente validados para predição clínica como o TAPSE (excursão sistólica do anel lateral tricúspideo), as medidas de diâmetro e volume do átrio direito ou mais recentemente o uso do *strain* do VD (avaliação da deformabilidade segmentar do VD).<sup>15</sup>

Entretanto, apesar das diretrizes mais recentes colocarem como alvo a "normalização" ecocardiográfica do VD, é reconhecida a limitação do método quanto a sua reprodutibilidade, a falta de sistematização na sua caracterização ou mesmo a variabilidade na capacidade de obter as imagens conforme o examinador.<sup>10</sup> Esse entendimento culminou no advento da ressonância magnética (RNM) cardíaca como método de estratificação de risco na HAP por representar o exame padrão-ouro para análise morfofuncional global e segmentar do VD.<sup>15</sup> Estudo unicêntrico recente mostrou que a massa de fibrose miocárdica quantificada se correlaciona com marcadores clínicos, funcionais e hemodinâmicos de gravidade no

momento da apresentação clínica, o que agrega valor ao método.<sup>16</sup> O estudo EURO-MR foi o primeiro estudo multicêntrico a avaliar de forma prospectiva o papel da RNM cardíaca no seguimento clínico de 91 pacientes, 5,5% dos quais portadores de HP do grupo 3 e 16,5% com a forma tromboembólica.<sup>17</sup> Após um intervalo de tempo de 12 meses de uso de terapias específicas para HAP, observou-se um impacto com significância estatística em preditores estabelecidos de pior evolução como a FEVD, o Índice de Volume Sistólico do VD, o Índice de Volume Telediastólico do VE e FEVE, porém, sem repercussões significativas no grau de dilatação ou hipertrofia do VD. Entretanto, o fato do estudo não ter avaliado o desfecho clínico conforme a evolução das diferentes variáveis analisadas ainda não permite conclusões definitivas quanto ao papel da RNM cardíaca de caracterizar metas terapêuticas que devam ser alcançadas.<sup>17</sup>

Os parâmetros hemodinâmicos invasivos no repouso ainda constituem o padrão – ouro para prognóstico na HAP, particularmente uma PAD média < 8 mmHg e um IC acima da faixa de 2,5 a 3,0 L/min/m<sup>2</sup> como metas terapêuticas desejáveis para aqueles que são submetidos a um novo estudo hemodinâmico invasivo para avaliação de resposta terapêutica.<sup>10</sup> A análise da reserva miocárdica do VD por meio da realização do CAT direito no esforço surge como uma potencial meta promissora a ser validada, visto que um aumento do IC durante o esforço representa um preditor independente de sobrevida, entretanto, a necessidade de uma padronização neste método ainda limita seu uso como objetivo terapêutico.<sup>17</sup>

## O papel dos registros clínicos na validação da terapia guiada por metas

A construção de evidências sólidas para aprovação de drogas para HAP se pauta em ensaios clínicos randomizados e/ou meta-análises, entretanto, esses estudos podem não necessariamente representar a realidade da prática clínica onde a adesão às diretrizes vigentes pode ser falha por indisponibilidade de recursos diagnósticos e terapêuticos adequados, ou mesmo por decisão dos diferentes centros de referência. Esse conceito aliado ao fato do impacto de diferentes marcadores de prognóstico sofrerem mudanças ao longo do tempo conforme a doença progride e novas intervenções terapêuticas são realizadas levou ao uso dos registros clínicos como um elemento gerador de evidências reprodutíveis e robustas para a nossa prática clínica.<sup>18</sup>

O registro norte-americano REVEAL teve o objetivo de acompanhar a evolução clínica de pacientes oriundos de diferentes centros de referência norte-americanos e identificar preditores de pior desfecho clínico, o que permitiu a geração de uma equação prognóstica e de um escore simplificado de risco oriundos da análise multivariada destes preditores.<sup>9</sup> Uma análise de um subgrupo de 2529

pacientes portadores de HAP (47,1% com a forma idiopática e 20% do sexo masculino) mostrou a evolução serial deste escore de risco com intervalo de tempo de 12 meses entre as avaliações.<sup>19</sup> Mudanças no escore de risco foram preditores significativos de sobrevida ao final de 1 ano após a segunda avaliação de risco, tanto para pior como para melhor desfecho clínico ao final do tempo de seguimento analisado. Cabe ressaltar que 32% tiveram piora no escore ao final de 1 ano e que a caracterização de disfunção renal não foi baseada em pontos de corte laboratoriais pré-estabelecidos, mas na documentação do diagnóstico em registros médicos.<sup>19</sup>

O registro francês EFFORT, com término previsto para janeiro de 2016, analisará a sobrevida ao longo de 1 ano de uma coorte de pacientes recém-diagnosticados com HAP idiopática, herdada e associada a anorexígenos, tendo como objetivo secundário criar um modelo avaliador de risco específico para estes subgrupos de HAP.<sup>20</sup>

## Aspectos não-contemplados pelas diretrizes em HAP

Estudos mais recentes mostram que a análise da qualidade de vida por questionários como o SF-36 pode ser considerada um eventual alvo terapêutico a ser almejado. Estudos recentes mostraram sua correlação moderada com preditores ergoespirométricos de gravidade, merecendo especial atenção o Escore do Componente Físico derivado do SF-36, o qual se associa a melhor sobrevida quando analisado no seu valor absoluto tanto na avaliação inicial quanto ao longo do seguimento clínico destes pacientes.<sup>21,22</sup>

A definição de metas psicossociais é um aspecto ainda não totalmente contemplado e avaliado em diferentes modelos de estudos. Sabe-se que a prevalência de depressão e transtorno de ansiedade encontra-se em torno de 20 a 55% dos casos.<sup>23</sup> O tratamento de transtorno depressivo faz parte do desafio multidisciplinar representado pela HAP, visto que exige uma abordagem simultânea tanto do paciente quanto dos seus cuidadores, estes últimos relatando sobrecarga física e emocional em 57% dos casos.<sup>24</sup> Há clara correlação entre sua incidência e classes funcionais mais avançadas, variando desde 17,7% em CF I a quase 62% em CF IV.<sup>25</sup> Uma pesquisa internacional de larga-escala baseada em entrevistas de pacientes e seus familiares de 5 países europeus identificou que a capacidade laboral encontra-se prejudicada tanto na vida dos portadores da HAP (85% dos casos) como até mesmo dos seus cuidadores (em 29% dos casos).<sup>23</sup>

Há grande escassez de dados quanto a melhor estratégia nutricional a ser adotada na HAP, onde dados recentes mostram uma maior prevalência dos extremos ponderais – tanto obesidade (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) quanto baixo peso (IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>) – em comparação a popu-

lação geral.<sup>26</sup> Sabe-se que a obesidade associa-se a deficiência relativa de adiponectina, um hormônio produzido pelos adipócitos com ação antiinflamatória, moduladora do tônus vascular e antiproliferativa, o que abre perspectiva para estratégias voltadas para a perda ponderal como tratamento adjuvante na HAP.<sup>27</sup> Por outro lado o estado de caquexia cardíaca, frequentemente associado a evolução da disfunção ventricular direita em diversos modelos de doença, encontra-se pouco contemplado em estudos com portadores de HAP, o que pode representar um potencial papel para terapias de suporte nutricional específicas para essa população.<sup>28</sup>

## **Acompanhamento clínico de portadores de HAP**

Recomenda-se o seguimento da resposta terapêutica conforme o alcance de metas pré-estabelecidas mediante avaliações seriadas a cada 3 a 6 meses ou a critério de cada centro.<sup>3</sup> Até o momento recomenda-se que a terapia combinada deva ser feita de forma sequencial, visto que os resultados recentes de estudo com a associação de ambrisentana e tadalafila determinaram redução significativa principalmente no tempo para internação hospitalar (63%) como primeiro evento clínico – óbito por qualquer causa e progressão da doença também foram considerados- mas sem impacto significativo na mortalidade como desfecho isolado.<sup>29</sup>

## **Conclusão**

A HAP é uma desordem progressiva que necessita de seguimento clínico baseado em uma análise multiparamétrica e com metas terapêuticas bem definidas auxiliando a tomada de decisão para um maior impacto na sobrevida dos pacientes. Ainda são necessários estudos adicionais que contemplem os aspectos psicossociais e nutricionais dos portadores da doença, o que demanda necessariamente uma abordagem não somente multiespecialista, mas acima de tudo, multidisciplinar que culmine em melhoras inclusive na qualidade de vida dos pacientes e seus familiares.