European Respiratory Society International Congress

Paris, 2018

RESENHAS

Marcelo Basso Gazzana MD, MSc, PhD, TE SBPT

Coordenador da Comissão de Circulação Pulmonar da SBPT

1. Conferência:

Risk stratification in pulmonary arterial hypertension.

O. Sitbon (France)

Importância da estratificação de risco para o manejo de pacientes com hipertensão arterial pulmonar

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma doença de letalidade significativa. Nas últimas duas décadas houve grande avanço no tratamento destes pacientes, sobretudo com os fármacos alvo-específicos, que atuam nas três principais vias fisiopatogênicas, quais sejam a via do óxido nítrico, a via da endotelina e a via das prostaciclinas. Apesar do aumento significativo da sobrevida dos pacientes, a

mortalidade ainda é elevada, atingindo em média 33% em 3 anos (Humbert M *et al*. *Eur Resp J* 2010;36:549).

Do ponto de vista fisiopatológico, ocorre uma disfunção endotelial, proliferação das camadas médias e íntima, com consequente redução da luz vascular e aumento da resistência vascular pulmonar. Isto leva progressivamente a remodelamento do ventrículo direito, que, quando mal adaptado, progride para disfunção ventricular direita e óbito. No momento do diagnóstico os pacientes já apresentam, tanto do ponto de vista patológico como hemodinâmico, uma doença avançada. Pacientes em classe funcional I (isto é, assintomáticos) já tem, em média, pressão na artéria pulmonar média 50 mmHg e resistência vascular pulmonar de 15 mmHg/L/min/m^2 (Humbert M, *et al. Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1023).

Pacientes em classe funcional I-II, apesar de oligossintomáticos, podem apresentar uma evolução desfavorável (Studer SM *et al. Am J Manag Care* 2017;23:S95). Então, utilizar somente os sintomas para avaliar e estratificar o risco dos pacientes não é adequado. Atualmente, recomenda-se uma avaliação multiparamétrica, que inclui variáveis clínicas (classe funcional, progressão dos sintomas, sinais de insuficiência cardíaca, sincope), de capacidade de exercícios (distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, e resultados do teste de exercício

cardiopulmonar como VO_2 e VE/VCO_2), de exames de imagem (índice de função ventricular direita – p.ex, TAPSE – e área do átrio direito no ecocardiograma ou ressonância magnética cardíaca), bioquímicas (níveis de BNP ou NTproBNP) e hemodinâmicas invasiva (pressão no átrio direito, índice cardíaco, saturação vensosa mista) (Galie N *et al. Eur Heart J* 2016; 37: 67).

Recentemente, foram derivados e validados escores para estratificação de risco, que englobam algumas destas variáveis. A mais citada é a da ERS/ESC que estratifica as variáveis conforme o resultado em risco baixo (coluna verde, mortalidade em 1 ano menor que 5%), risco intermediário (coluna amarela, mortalidade em 1 ano entre 5 e 10%) e risco alto (coluna vermelha, mortalidade em 1 ano maior que 10%). Os pacientes podem apresentar resultados de variáveis em diferentes colunas, havendo uma regra para combinar os resultados e determinar estrato de risco final (Hoeper MM *et al. Eur Resp J* 2017; 50: 1700740). Além da avaliação basal, a reclassificação do paciente após as intervenções a cada 3-6 meses permite melhorar a avalição prognóstica, verificando se o paciente atingiu a zona verde com o tratamento.

Enfim, após o estabelecimento de um diagnóstico correto da HAP (Grupo 1 da classificação clínica, isto é, idiopática ou associada), é fundamental estratificar o risco do paciente antes de iniciar o tratamento. Paciente de risco alto necessitam terapia combinada que inclua um prostanóide parenteral. Pacientes em risco baixo ou intermediário devem receber terapia combinada oral. Um grupo muito limitado (estimado em menos de 5%) pode receber monoterapia, mas estes pacientes devem ter um seguimento frequente e cuidadoso para precocemente identificar deterioração (Weatherald J *et al. Curr Opin Pulm Med* 2018;24:407; Galie N *et al. Eur Heart J* 2016; 37: 67).

2. Conferência:

Advanced therapies for life-threatining PE:

Low-dose thrombolysis, catheter-direted thrombolysis, ECMO

Mareike Lankeit (Germany)

Manejo da tromboembolia pulmonar grave:

Quais terapias avançadas são recomendadas?

Existem várias definições para tromboembolia pulmonar (TEP) grave, englobando insuficiência cardíaca

aguda e choque cardiogênico. O último consenso da Sociedade Europeia de Doenças Respiratória/Sociedade Europeia de Cardiologia definiu TEP de alto risco como pacientes que apresentam pressão arterial sistêmica sistólica menor que 90 mmHg ou redução maior ou igual a 40 mmHg da pressão basal, ambas por mais de 15 minutos e não explicada por arritmia, hipovolemia ou sepse (Konstantinides S *et al. Eur Heart* J 2014;35:3033). Pacientes neste estrato de alto risco tem mortalidade em 30 dias de 21,9% (Becattini C *et al. Eur Resp J* 2016;48:780)

Do ponto de vista fisiopatológico ocorrem fenômenos sequenciais que levam a disfunção ventricular direita e choque cardiogênico, que é o principal mecanismo de óbito em pacientes com TEP, e não a hipoxemia como se poderia suspeitar. O aumento da resistência vascular pulmonar pela presença do tromboembolo aumenta a pós-carga do ventrículo direito (VD), que se dilata e apresenta isquemia. Esta disfunção reduz o débito do VD, o qual corresponde a pré-carga do ventrículo esquerdo. Com a evolução do processo, isto promove hipotensão sistêmica e consequente hipoperfusão coronariana, incluindo para o VD. Este espiral fisiopatológico progride até evolução para óbito se o paciente não for tratado (Konstantinides S *et al. Eur Heart* J 2014; 35:3033).

Um estudo recente avaliou a dosagem de copeptina no auxílio da classificação de pacientes com risco intermediário-alto, isto é, aqueles que possuem presença de disfunção do VD por exames de imagem (ecocardiograma ou angiotomografia) associada a elevação de biomarcadores (peptídeos natriuréticos e troponinas). (Hellenkamp K *et al. Eur Resp J* 2018; 51:1702037). Este estudo teve uma fase de derivação e outra de validação. Na etapa de validação o aumento da copeptina em pacientes com ambos troponina T e NT-proBNP elevados conferiu um risco de morte de 6,3 vezes (intervalo de confiança de 95%, 2,6-15,5).

Inicialmente devem ser realizadas medidas gerais de estabilização para disfunção ventricular direita (Harjoa HP *et al. Eur J Heart Fail* 2016; 18:226). As medidas avaliação da gravidade (quadro clínico, avaliação bioquímica, exames de imagem, técnicas invasivas), identificação dos fatores desencadeantes, otimização de fluídos (diuréticos se aumento da pressão venosa central; hidratação judicioso excepcionalmente), manutenção da pressão arterial (vasopressores como noradrenalina), uso de inotrópicos para reduzir as pressões de enchimento (dobutamina, milrinona, levosimendan) e utilização de medidas para reduzir a pós-carga do VD (óxido nítrico, prostaciclinas).

A principal medida para o tratamento de pacientes de alto risco é a trombólise farmacológica, na ausência de contraindicações. Uma metanálise de 15 estudos (2.057 pacientes) demonstrou redução da mortalidade de 41% nos pacientes que utilizaram trombolítico quando comparado a heparina isoladamente (Marti C *et al. Eur Heart J* 2015; 36:605). Entretando o risco de sangramento grave é substancial. No estudo PEITHO, houve um aumento de 10 vezes o risco de sangramento intracraniano, sobretudo em mulheres e pacientes com mais de 75 anos (Mayer G *et al. N Engl J Med* 2014; 370:1402). Numa coorte europeia de 2006 a 2016 identificou anemia e cirurgia prévia como fatores de risco independentes para sangramento grave em pacientes que receberam trombolítico (Lankeit *et al. Eur Heart J* 2018; 39 (suppl):432). Uma estratégia testada é a redução da dose de trombolítico utilizando a metada da dose habitual (50 mg EV em 2 horas, ao invés de 100 mg EV em 2 horas). Um estudo demonstrou redução de sangramento maior (3% *vs* 10%), sobretudo em pacientes com menos de 65 Kg (15% *vs* 41%), sem redução da eficácia terapêutica (Wang C *et al. Chest* 2010; 137:254).

Estudos recentes têm demonstrado que a realização de trombólise por cateter intravascular pode ser eficaz. Existem atualmente diversas técnicas, entre elas fragmentação, reólise, sucção ou trombectomia rotacional. Mais

recentemente há disponibilidade de trombólise por cateter assistido por ultrassom intravascular. Três estudos (ULTIMA, SEATTLE II, OPTALUSE PE) corroboram a sua utilização (Kucher N *et al, Circulation* 2014; 129:479; Piazza G *et al. JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8:1382; Tapson VF *et al. JACC Cardiovasc Interv* 2017; 11:1401).

Por fim, uma técnica avançada que tem sido utilizada para manutenção dos pacientes é o uso de dispositivos de suporte circulatório mecânico. Existem os dispositivos de *bypass* direto do VD (Impella, Tandem, Protek) e os dispositivos de *bypass* indiretos (ECMO-VA). Num estudo retrospectivo multicêntrico com o ECMO-VA (dispositivo de oxigenação por membrana extracorpórea tipo veno-arterial) não se observou benefício em termo de mortalidade em 30 dias (62% vs 43%). Pacientes em ECMO-VA apresentaram 39% de sangramento grave (Kapur NK *et al. Circulation* 2017; 136:314).

Recentemente, a criação de times de resposta rápida para TEP (*PERT, Pulmonary Embolism Response Team*) tem sido recomendada. Isto envolve uma equipe multiprofissional integrada que auxilia no diagnóstico e tratamento dos pacientes com TEP (Dudzinski DM *et al. Circulation* 2016; 133:98; Kabhrel C *et al. Chest* 2016; 150:384; Jaber WA *et al. J Am Coll Cardiol* 2016; 67:991).