

Estudo de marcadores de disfunção endotelial e de inflamação em portadores de hipertensão arterial pulmonar: implicações terapêuticas e prognósticas

ALESSANDRA COSTA BARRETO

Orientador: Prof. Dr. Antonio Augusto Barbosa Lopes

Programa de Cardiologia

RESUMO

BARRETO, A. C. *Estudo de marcadores de disfunção endotelial e de inflamação em portadores de hipertensão arterial pulmonar: implicações terapêuticas e prognósticas*. 2011. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

A disfunção microvascular, envolvendo células endoteliais, plaquetas e leucócitos, está presente na hipertensão arterial pulmonar (HAP), associando-se a risco aumentado de trombose e menor sobrevida. Estudos sobre disfunção microvascular são escassos em outras formas da doença que não a idiopática. Os objetivos do estudo foram: caracterizar a disfunção microvascular em diferentes formas de HAP através da dosagem de marcadores bioquímicos, avaliando possíveis correlações com índices de gravidade; investigar os efeitos da administração de rosuvastatina em níveis circulantes de marcadores de disfunção microvascular nesses pacientes; e investigar possível associação entre o nível plasmático dos marcadores e prognóstico. Foram incluídos sessenta pacientes: 14 com HAP idiopática ou hereditária, e 46 com HAP associada a cardiopatia congênita (HAPCCg) sem hipoxemia (N=18) ou com hipoxemia (N=28), com idades entre 13 e 60 anos. Foram dosados os níveis plasmáticos circulantes do antígeno do fator de von Willebrand (vWF:Ag), ativador tecidual do plasminogênio (t-PA); inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1), fator de necrose tumoral (TNF- α), proteína C reativa (PCR), selectina-P; interleucina-6 (IL-6); e interleucina-10 (IL -10), na condição basal e após

30, 60 e 180 dias de tratamento, por método imunoenzimático. Após randomização, administrou-se placebo (N=30) ou dose única oral diária (10mg) de rosuvastatina (N=30), por seis meses. Dados demográficos e funcionais como idade, distância caminhada em seis minutos, saturação periférica de oxigênio em repouso e após esforço, bem como hematócrito, também foram registrados. Pacientes com HAPCCg foram acompanhados por um período de 0,7 a 4,0 anos (mediana de 3,6 anos). Na condição basal, excetuando-se TNF- α e PCR, todas as proteínas apresentaram-se significativamente elevadas em relação aos controles ($p < 0,001$), havendo correlação com índices de gravidade clínica. No estudo com rosuvastatina, houve redução significativa nos níveis de selectina-P em relação ao placebo ($p = 0,037$), ao longo do tratamento. Houve melhora na saturação periférica de oxigênio após seis minutos de caminhada, no grupo estatina, em pacientes com HAPCCg com hipoxemia, em relação ao placebo. Considerando-se o período de acompanhamento, em portadores de HAPCCg, níveis plasmáticos persistentemente elevados do vWF:Ag (média de quatro determinações), acima do nível correspondente ao percentil 95 dos controles (139 U/d/L) associaram-se maior risco de morte (razão de risco 6,56, IC 95% 1,46 a 29,4, $p = 0,014$), sem alteração após ajustamento para variáveis demográficas, funcionais e de tratamento, à análise multivariada. Assim, a disfunção microvascular está presente em indivíduos com HAP idiopática, hereditária ou associada a cardiopatias congênitas. Na HAP, o uso crônico de rosuvastatina em dose baixa associa-se à redução do nível circulante de selectina-P, e propicia aumento na saturação periférica de oxigênio ao final do exercício, em indivíduos com HAPCCg e hipoxemia. Em indivíduos portadores de HAPCCg, níveis plasmáticos persistentemente elevados do vWF:Ag são indicativo de pior prognóstico.

PALAVRAS-CHAVE: Hipertensão pulmonar, cardiopatias congênitas, disfunção microvascular, inibidores de hidroximetilglutaril-CoA redutases, fator de von Willebrand, selectina-P