CAIO JÚLIO CÉSAR DOS SANTOS FERNANDES

*Sobrevida em
hipertensão pulmonar associada à
esquistossomose mansônica*

Tese a ser apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Pneumologia
Orientador: Prof. Dr. Rogério de Souza

São Paulo

2010

Dedicatória

Quando há alguém ao nosso lado mesmo em meio à escuridão, invariavelmente há uma luz para mostrar o caminho correto. Afortunadamente ao longo desta jornada, e de todas as outras, vocês sempre estiveram lá por mim. Esse trabalho é para vocês, Valdete e Karen.

Agradecimentos

Aos pacientes, cujos dados foram utilizados neste trabalho, e que com seu sofrimento contribuíram para que eu pudesse entender melhor a sua doença e porventura aprender a melhor tratar deles e de outros. Vocês me ensinaram muito mais do que aqui está descrito, vocês me ensinaram muito mais do que medicina, vocês me ensinaram a ser médico e, por isso, ser-lhes-ei eternamente grato.

Ao amigo Prof. Dr. Rogério de Souza que com seu entusiasmo incansável iniciou-me nos caminhos da hipertensão pulmonar, e abriu o caminho nesse meio para que outros após ele pudessem trilhá-lo. Obrigado pela paciência inesgotável e confiança irrestrita. Tenho muito orgulho por partilhar a sua amizade.

Ao amigo Dr. Carlos Jardim sem cuja presença inabalável simplesmente não existiria hipertensão pulmonar, ou pelo menos organização, atendimento e estudos em nosso meio. Além da competência inquestionável obrigado pela capacidade de conter meus momentos “Um Dia de Fúria”. Sua amizade contou e conta muito, tenha certeza.

Ao meu querido amigo Felipe Kumamoto, *in memoriam*. O mais brilhante cardiologista e mais nobre alma que conheci, fonte constante de inspiração. Deus tem bom gosto para companhia e te convocou cedo demais. Você faz muita falta!

Aos amigos Dr. André Hovnanian, Dr. Bruno Dias, Dra. Suzana Hoette, Dra. Mônica Lapa – membros atuais e (temporariamente, espero) inativos do grupo de circulação pulmonar que muito contribuíram com o desenvolvimento deste estudo. Sinto falta das risadas dos almoços!

Ao amigo Prof. Dr. Ronaldo Adib Kairalla uma das pessoas mais capazes e polêmicas que eu já conheci. Foi uma honra aprender e trabalhar com o Ronaldo, sua capacidade como pneumologista é insuperável. Além disso ninguém agita a reunião de quarta-feira como o Ronaldo!

Ao amigo Dr. Alfredo Salim Helito pelas oportunidades abertas no Hospital Sírio-Libanês e pelo companheirismo apresentado em todos os momentos.

Ao Prof. Dr. Mario Terra Filho por ser o porto seguro da residência de Pneumologia. Meu respeito e admiração por sua pessoa são imensos, obrigado pelas palavras encorajadoras naquela véspera do congresso do Rio. O senhor não existe Dr. Terra, obrigado por tudo!

À Dra. Teresa Takagaki pela sua presença constante e por tudo o que me ensinou. Sem a senhora eu não seria pneumologista, Doc!

Ao Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho, por ser uma inspiração para qualquer residente de clínica ao passar na UTI Pneumo. Acho que um dos grandes motivos de eu ter escolhido a pneumologia foi aquele mês de agosto de 2001. Todo mundo queria ser como “aquele cara”. O senhor é fonte de inspiração, como médico e como cientista.

Aos amigos Dr. Daniel Martins de Barros, Dr. Aloísio da Silva, Dr. Itamar de Souza Santos, Dr. Dani Ejzenberg, Dr. José Marcelo Farfel, Dr. Alexandre Seco (com u c só), Dr. André Reis Malaman, Dra Camila Canteiro Pereira (agora Leança), Dr. Aureliano Torquato Brandão, Dr. Andrey Silva, Dr. Almir Barbarini, Dr. Flávio Akira Sakae, Dr. José Eduardo Guariglia por serem o mais eclético e maravilhoso grupo de internos com o qual eu poderia querer passar

dois dos anos mais fantásticos da minha vida. Vocês todos são muito especiais, tenho saudades de todos vocês. Com certeza melhorei muito como pessoa e como médico só pela convivência com tão ilustre companheiros!

Aos amigos Dr. Igor Almeida, Dra. Carla Wood, Dr. Adriano Machado, recém chegados a São Paulo que se uniram a mim, ao Itamar, ao Zé, à Camila, à Mirna e ao Felipe para juntos enfrentarmos a residência de clínica médica. Que grupo fantástico, todos absolutamente brilhantes, empolgados, críticos, bem humorados, como eu sinto falta de vocês!

À amiga Dra. Mirna Alameddine, por ter sido uma oponente valorosa e uma amiga inacreditável ao longo de toda a minha formação (parece até carma, 6 anos de faculdade de medicina, 2 anos de clínica, 2 anos de pneumologia – com UTI Pneumo juntos). Sem você amiga, a viagem não teria tido o mesmo sabor. E eu ainda acho que fizemos muito bem em transfundir a paciente com anemia megaloblástica e Hb de 3,0!

Aos amigos Dr. Marcelo Fadul, Dr. Renato Zilli, Dra. Daniela Bulhões e Dra. Flávia Rosa, companheiros na equipe de clínica médica do Hospital Sírio-Libanês, sempre colaborativos e disponíveis para ajudar mesmo nas ocasiões mais inconvenientes.

Aos amigos Dr. Lucio Santos e Dr. André Nathan que, ao dividir comigo as responsabilidades da equipe de pneumologia do Hospital 9 de Julho muito me ensinaram sobre medicina e sobre amizade.

A todos os amigos do Pronto Atendimento do Hospital Sírio Libanês (médicos, enfermeiros, auxiliares administrativos e membros da equipe de

limpeza) por compartilharem comigo boas e más situações, e por darmos boas risadas juntos mesmo em meio ao caos! .

À minha mãe, Valdete, que esteve comigo em todos os momentos. Que palavras eu posso usar para agradecer a alguém que me deu tudo, que fez de tudo e que de tudo abdicou? Sem você nada disso existiria. Obrigado, mãe!

Ao meu irmão, Alexandre, que mesmo sem perceber sempre foi fonte constante de inspiração e admiração para mim. Sua amizade e companheirismo sempre foram muito importantes, San, obrigado!

Ao meu pai, César Fernandes, que, com a sua história e seu exemplo, mostrou-me que não há adversidade na vida que não possa ser vencida.

À minha filhinha, Júlia, que, ao nascer, tornou-me um ser humano melhor e mostrou-me que não há realmente limites para o amor e para amar.

Aos meus sogros, Celso e Maria José, por terem me acolhido como parte de sua família com tanto carinho.

E, finalmente, à minha esposa, Karen. Minhas palavras carecem da poesia para lhe dizer o que você merece ouvir; portanto, permita-me, por favor, parafrasear Olavo Bilac nas duas primeiras estrofes do Soneto *Nel mezzo del camim...*

*Ceguei. Chegaste. Vinhas fatigada
E triste, e triste e fatigado eu vinha.
Tinhas a alma de sonhos povoada,
E alma de sonhos povoada eu tinha...*

*E paramos de súbito na estrada
Da vida: longos anos, presa à minha
A tua mão, a vista deslumbrada
Tive da luz que teu olhar continha.*

Que estes 14 anos tenham sido apenas o começo da jornada. Obrigado por sempre iluminar o meu caminho.

Sumário

<i>Introdução</i>	20
1.1 - A descoberta da circulação pulmonar	23
1.2 - Surge a hipertensão pulmonar	26
1.3 – Esquistossomose	30
1.3.1 Epidemiologia mundial e nacional da esquistossomose	30
1.3.2 Aspectos Históricos	32
1.3.3 Parasitologia da Esquistossomose	35
1.3.4 Esquistossomose e Hipertensão Pulmonar	37
1.3.5 Mecanismos Fisiopatológicos da lesão vascular esquistossomótica	39
1.3.6 Classificação da HAP-Sch no contexto de hipertensão pulmonar	40
 <i>Objetivos</i>	 42
2.1 - Objetivo principal	43
2.2 - Objetivo Secundário	43
 <i>Material e Métodos</i>	 44
3.1 – População	45
3.2 - Avaliação Funcional e Hemodinâmica	46
3.3 - Tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar	47
3.4 - Análise Estatística	48

<i>Resultados</i>	49
4.1 - Dados clínicos basais	50
4.2 - Dados hemodinâmicos basais	53
4.3 - Tratamento específico para HAPI	60
4.4 - Análise de Sobrevida	62
4.5 - Análise Uni e Bivariada	64
 <i>Discussão</i>	 67
 <i>Conclusão</i>	 79
 <i>Referências Bibliográficas</i>	 81

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Dados Clínicos Basais 51

Tabela 2 – Dados Hemodinâmicos Basais 54

Tabela 3 – Tratamento Específico para Hipertensão Arterial Pulmonar 61

Tabela 4 – Análise Univariada 65

Tabela 5 – Análise Bivariada 66

Lista de Figuras

<i>Figura 1 – Distribuição conforme a classe funcional</i>	52
<i>Figura 2 – Pressão de Artéria Pulmonar Média</i>	55
<i>Figura 3 – Débito Cardíaco</i>	56
<i>Figura 4 – Resistência Vascular Pulmonar</i>	57
<i>Figura 5 – Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar</i>	58
<i>Figura 6 – Pressão de Átrio Direito</i>	59
<i>Figura 7 – Sobrevida em 36 meses</i>	63

Listas de Abreviaturas e Siglas

HAP.....	Hipertensão arterial pulmonar
Sch.....	Esquistossomose
HAP-Sch.....	Hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose
HAPI.....	Hipertensão arterial pulmonar idiopática
NIH....	National Institute of Health (Instituto Nacional de Saúde, Estados Unidos)
OMS.....	Organização Mundial de Saúde
BMPRII.....	Receptor da proteína morfogênica óssea II
ALK1.....	Activina quinase 1
HIV.....	Vírus da imunodeficiência humana
GARD.....	Aliança Global Contra Doenças Respiratórias Crônicas
IBGE.....	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
PAD.....	Pressão de átrio direito
PAPm.....	Pressão média de artéria pulmonar
POAP.....	Pressão de oclusão da artéria pulmonar
DC.....	Débito cardíaco
RVP.....	Resistência vascular pulmonar
IMC.....	Índice de massa corpórea
CF.....	Classe funcional
NYHA.....	New York Heart Association
TC6min.....	Teste de caminhada de 6 minutos
ARE.....	Antagonistas dos receptores de endotelina

PDE-5Fosfodiesterase 5

UNICEF.....Fundo das Nações Unidas para a Infância

Lista de Unidades

mmHg.....Milímetros de mercúrio

L.....Litros

UI.....Unidade internacional

m.....Metros

min.....Minutos

s.....Segundos

ppm.....Partes por Milhão

Resumo

FERNANDES, CJCS. Sobrevida em hipertensão pulmonar associada à esquistossomose mansônica (tese). São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (2010).

Introdução: A esquistossomose (Sch) é uma das doenças infecciosas crônicas mais prevalentes do mundo. Entretanto, dados a respeito de uma de suas complicações, a hipertensão arterial pulmonar (HAP), são escassos. O objetivo deste estudo é avaliar a história natural de pacientes com HAP-Sch comparados a pacientes com HAP idiopática (HAPI).

Métodos: Análise retrospectiva dos prontuários de todos os pacientes consecutivamente diagnosticados como HAP-Sch e HAPI no Instituto do Coração, São Paulo, Brasil, entre 2004 e 2008. Nenhum dos pacientes com Sch-PAH recebeu tratamento específico para HAP enquanto todos os pacientes com HAPI receberam.

Resultados: Pacientes com HAP-Sch (n=54) apresentavam hipertensão pulmonar menos grave ao diagnóstico, com menores níveis de resistência vascular pulmonar (11.3 ± 11.3 vs 16.7 ± 10.6 UI; $p=0.002$) e pressão média de artéria pulmonar (56.7 ± 18.7 vs. 64.6 ± 17.4 mmHg; $p=0.01$) e ainda maior débito cardíaco (4.62 ± 1.5 vs. 3.87 ± 1.5 L/min; $p=0.009$) quando comparados com os pacientes com HAPI (n=95). Nenhum dos pacientes HAP-Sch apresentou resposta positiva ao teste agudo com vasodilatador enquanto 16.2% dos pacientes com HAPI apresentaram ($p=0.015$). As taxas de sobrevida em 1, 2 e 3 anos foram 95.1%, 95.1%, 85.9% e 95%, 86% e 82%, para HAP-Sch e HAPI, respectivamente ($p=0.49$). Ambos os grupos tinham uma maior taxa de sobrevida quando comparadas àquela estimada pela equação do NIH para os pacientes com HAPI sem tratamento específico para HAP (71%, 61% e 52%, respectivamente).

Conclusão: HAP-Sch tem um curso clínico mais benigno do que HAPI apesar da falta de vasorreatividade aguda na avaliação hemodinâmica inicial.

Palavras-Chave: Hipertensão pulmonar, esquistossomose mansônica, sobrevida, hemodinâmica, mortalidade.

Summary

FERNANDES, CJCS. Survival in schistosomiasis associated pulmonary arterial hypertension (thesis). São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (2010).

Background: Schistosomiasis (Sch) is one of the most prevalent chronic infectious diseases in the world. Nevertheless data regarding one of its most severe clinical complications, pulmonary arterial hypertension (PAH), is scarce. The objective of this study was to evaluate the natural history of Sch-PAH patients as compared to idiopathic PAH (IPAH).

Methods: We retrospectively analyzed case notes of all consecutive patients diagnosed of Sch-PAH and IPAH referred to the Heart Institute in São Paulo, Brazil, between 2004 and 2008. None of the Sch-PAH received PAH specific treatment whereas all IPAH patients did.

Findings: Sch-PH patients (n=54) had less severe pulmonary hypertension as evidenced by lower levels of pulmonary vascular resistance (11.3 ± 11.3 vs 16.7 ± 10.6 IU; $p=0.002$) and mean pulmonary artery pressure (56.7 ± 18.7 vs. 64.6 ± 17.4 mmHg; $p=0.01$) and higher cardiac output (4.62 ± 1.5 vs. 3.87 ± 1.5 L/min; $p=0.009$) at presentation than IPAH patients (n=95). None of the Sch-PAH patients demonstrated a positive response to acute vasodilator testing, whereas 16.2% of IPAH patients did ($p=0.015$). Survival rates at 1, 2 and 3 years were 95.1%, 95.1%, 85.9% and 95%, 86% and 82%, for Sch-PAH and IPAH, respectively ($p=0.49$). Both groups had a higher survival rate when compared to untreated IPAH survival as estimated by the NIH equation (71%, 61% and 52%, respectively).

Conclusion: Sch-PAH has a more benign clinical course than IPAH despite a lack of demonstrable acute vasoreactivity at hemodynamic evaluation.

Keywords: pulmonary hypertension, schistosomiasis, hemodynamics, survival, mortality

"We choose to go to the moon. We choose to go to the moon in this decade and do the other things, not because they are easy, but because they are hard..., because that challenge is one that we are willing to accept, one we are unwilling to postpone, and one which we intend to win, and the others, too."

John F. Kennedy - 12 de setembro de 1962. O homem pisaria na lua em 20 de julho de 1969, menos de 10 anos depois.

Introdução

“Eu importunava as pessoas com questões que não podiam ser respondidas e que ninguém se preocupava em responder”

John Hunter (1728-1793)

John Hunter tinha muitas preocupações em sua mente no período de sua vida em que proferiu essa frase. Nessa época fazia observações sobre o sistema circulatório, descrevia pela primeira vez o tratamento cirúrgico dos aneurismas vasculares e inoculou em si mesmo o extrato de blenorragia de um paciente tentando dirimir a dúvida se a gonorréia e a sífilis eram moléstias distintas. Concomitantemente, Hunter subornou os responsáveis pelo sepultamento de um homem cuja estrutura óssea ele achava fascinante para estudos anatômicos (com um dinheiro que ele não possuía, diga-se de passagem) e adquiriu o esqueleto que até hoje está em exposição no Hunterian Museum de Londres.

A sede de saber insaciável de Hunter demonstra bem quão indomável pode ser o espírito científico humano quando uma pergunta é feita. A história da hipertensão pulmonar é outro bom exemplo do que podemos atingir quando um objetivo é traçado. Uma doença incurável, grave, que acomete pacientes jovens, descoberta há pouco mais de cem anos e cuja existência passa a ser divulgada de forma mais ampla para a comunidade médica nos últimos 50 anos. Hoje já tem boa parte da sua fisiopatologia conhecida e diversas suas endêmicas, onde o tratamento específico descoberto da esquistossomose,

A descoberta da esquistossomose, uma doença infecciosa crônica e uma das causas de hipertensão pulmonar, também representa uma bela história da capacidade de realização e observação humana. Com um ciclo

reprodutivo singular envolvendo dois hospedeiros de espécies tão distintas quanto o caramujo e o homem e cuja maturação envolve a migração por órgãos tão distantes e variados como intestino, fígado e pulmão, teve a sua parasitologia completamente descrita em menos de 50 anos, com o auxílio tecnológico apenas de instrumental microscópico absolutamente rudimentar.

No entanto, quando se trata da associação entre estas duas entidades, hipertensão pulmonar e esquistossomose, o conhecimento médico ainda deixa a desejar, tanto em termos epidemiológicos, fisiopatológicos quanto terapêuticos. As peculiaridades dessa associação ainda carecem de abordagens mais profundas que de fato só podem ser feitas em países endêmicos para a esquistossomose, como o Brasil. Numa tentativa de contribuir para a melhor compreensão desta situação, iniciaremos este trabalho com um levantamento histórico da evolução do conhecimento sobre ambas as patologias, até o momento atual onde as mesmas se encontram. A partir daí, discutiremos os motivos e a necessidade da realização do atual estudo, os objetivos do mesmo, os métodos utilizados para fazê-lo, os resultados adquiridos e, por fim, discutiremos estes resultados à luz das evidências atuais. Quem sabe não possamos contribuir dessa forma com pelo menos uma resposta para as intermináveis perguntas de John Hunter.

1.1 - A descoberta da circulação pulmonar: Galeno, Ibn al-Nafis, Michel Servetus e William Harvey

A história da circulação pulmonar inicia-se com um dos mais expoentes nomes da história da medicina, talvez tão famoso quanto Hipócrates. Cláudio Galeno (131-200) iniciou seus estudos em filosofia e medicina por volta de 146 D.C. em Pérgamo, sua cidade natal. Após dois anos, achou que nada mais tinha a aprender e partiu para outros centros como Esmirna, Corinto e Alexandria a fim de se aperfeiçoar. Voltou para Pérgamo em 157, julgando terminada sua instrução. Passou, então, a ocupar o cargo de médico da escola de gladiadores, especializando-se em cirurgia e nutrição. Sendo Roma o centro do mundo àquela época, Galeno partiu para aquela cidade em 162. Galeno, já famoso ao curar um milionário de nome Eudemo, torna-se ainda mais importante. Tão famoso que se tornou médico particular do imperador romano Marco Aurélio. Por volta de 170, Galeno realizou uma experiência que iria mudar o curso da medicina: demonstrou pela primeira vez que as artérias conduzem sangue e não ar como até então se acreditava. Em vista das limitações técnicas (em especial ópticas) Galeno acabou realizando interpretações equivocadas. Segundo ele, o sangue circulava devido ao impulso ou força atrativa cuja origem seria a própria parede da artéria. Além disso, Galeno desconhecia a circulação pulmonar e afirmava que o sangue passaria do ventrículo direito para o esquerdo através de poros invisíveis localizados no septo interventricular e, uma vez no ventrículo esquerdo, se misturaria ao ar para criar o espírito vital. Durante mais de 1.000 anos, do século II ao XIII, aceitou-se a teoria de Galeno para explicar a passagem do sangue do ventrículo direito para a parte esquerda do coração [1].

O Ocidente só contestaria essa teoria no século XV, com Michael Servetus. Servetus nasceu em Tudela, na Espanha, em 1511. Espírito irrequieto, combativo, devotado a questões transcendentais de natureza religiosa e filosófica, viveu de 1511 a 1553, em meio às disputas religiosas

resultantes da Reforma liderada por Lutero e Calvino. Estudou leis em Toulouse, teologia e hebraico em Louvain, e medicina em Paris e Montpellier, tendo se destacado por seu interesse pela anatomia. Durante toda a sua vida, Servetus escreveu sobre questões religiosas e dedicou-se à exegese da Bíblia e, aos 20 anos de idade, publicou o trabalho que lhe custaria à vida 22 anos mais tarde: *De Trinitatis erroribus* (Os Erros da Trindade). Nesse livro, negava o dogma da Trindade e a divindade de Jesus Cristo, afirmações consideradas heréticas pelos protestantes liderados por Calvino, seu mais obstinado inimigo. Em 1553, Servetus descreveu a circulação pulmonar em outro livro teológico intitulado *Christianismi Restitutio* (Restituição da Cristandade), porém não revelou como havia feito tal descoberta. No dia 27 de outubro desse mesmo ano, morreu queimado em Genebra, juntamente com seu livro, após um processo que teve grande influência de Calvino. Do livro salvaram-se apenas três exemplares, os quais se encontram hoje em Paris, Viena e em Edimburgo. Uma segunda edição, publicada em Londres em 1723, foi novamente apreendida e incinerada. Sua descrição da circulação pulmonar está assim redigida:

"A força vital provém da mistura, nos pulmões, do ar aspirado e do sangue que flui do ventrículo direito ao esquerdo. Todavia, o fluxo do sangue não se dá, como geralmente se crê, através do septo interventricular. O sangue flui por um longo conduto através dos pulmões, onde a sua cor se torna mais clara, passando da veia que se parece a uma artéria, a uma artéria parecida com uma veia".

O enigma de como Michael Servetus descobriu a circulação pulmonar perdurou quase quatro séculos até que o médico egípcio M. Altawi encontrou manuscritos do médico árabe Abu-Alhassan Alauldin Ali Bin Abi-Hazem Al-Quarashi, conhecido como Ibn al-Nafis, na biblioteca do Estado da Prússia em Berlin, no ano de 1924. Ibn al-Nafis nasceu em Damasco em 1210, estudou Medicina com médicos árabes famosos como Aldakwar, conheceu os trabalhos de Rhazes, Avicena e Maimônides, foi médico pessoal do sultão e trabalhou no Hospital Al-Mansouri, no Egito. No seu livro *Commentary on the Anatomy of the Canon of Avicenna*, sustentou que o sangue fluía desde o ventrículo direito

através da artéria pulmonar para os pulmões, onde se misturaria ao ar, e retornaria pela veia pulmonar à câmara esquerda do coração para formar o espírito vital. Ibn al-Nafis faleceu em 17 de dezembro de 1288 de uma doença desconhecida [2]. Acredita-se hoje que Servetus tenha tomado conhecimento dos escritos de Ibn al-Nafis, este sim considerado o real descobridor da pequena circulação, e divulgado seus achados na Europa.

Em 1628, o médico inglês William Harvey (1578-1657) demonstrou de forma definitiva, através de observação direta da circulação de animais de laboratório, que o sangue proveniente do ventrículo direito seguia pela artéria pulmonar em direção aos pulmões e retornava ao coração através das veias pulmonares. Suas observações, registradas na monografia *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus*, enterraram definitivamente a teoria da presença de poros interventriculares e sedimentaram os princípios sobre os quais o desenvolvimento da fisiologia da circulação pulmonar viria a se desenvolver nos anos subseqüentes [3].

1.2- Surge a hipertensão pulmonar

Na medida em que o conhecimento sobre a fisiologia normal da circulação pulmonar passou a ser conhecida, o reconhecimento de algumas das doenças que acometem esse sistema específico passou a acontecer. Em meados do século XIX, percebeu-se a existência de uma entidade clínica acometendo a circulação pulmonar que elevava a pressão no seu território vascular, cursando com dispnéia e insuficiência cardíaca direita progressiva, sendo eventualmente fatal. Essa patologia seria nomeada, com o passar do tempo, hipertensão pulmonar (HP), e a mesma viria a ser definida ao longo dos anos como um aumento da pressão média de artéria pulmonar superior a 25 mmHg com o paciente em repouso [4].

O primeiro relato formal da literatura médica sobre HP especificamente ocorreu em 1891, quando Ernst von Romberg publicou “Sobre a esclerose da artéria pulmonar” [5]. Mais tarde, em 1907, Monckeberg corroborou as asserções de Romberg em seu trabalho “Arterio-esclerose genuína da artéria pulmonar” [6]. O. Brenner, em 1935, nomeou essa entidade de “esclerose vascular pulmonar primária” e enfatiza neste artigo que “antes que o diagnóstico de arterio-esclerose pulmonar primária seja feita, todos os fatores potenciais causadores de esclerose vascular secundária devem ser descartados...” [7]. Já se delineava nessa época uma divisão etiológica para a hipertensão pulmonar, sendo identificadas diferenças entre as patologias de origem “primária” e “secundária”.

Alguns anos depois, em 1940, De Navasquez e cols. descreveram casos “definindo a condição que foi nomeada arterio-esclerose pulmonar primária”, e no título desse trabalho introduziu-se a terminologia “hipertensão pulmonar” [8]. A partir daí, diversas publicações utilizaram o termo “hipertensão pulmonar” oficializando a nomenclatura moderna da patologia.

A introdução do cateterismo cardíaco no contexto de HP [9] justificou a declaração de Brinton, em 1950, que “até recentemente a hipertensão pulmonar era uma correlação entre sinais clínicos, sintomas e dados de anatomia patológica, mas, nos últimos anos, há evidência obtida através da cateterização cardíaca direita de que ela realmente existe...” [10]. Após meio século de reconhecimento da sua existência, o conhecimento sobre HP dá um salto baseado nos princípios hemodinâmicos, estes que, por sua vez, ajudaram a definir a sua própria condição de doença, além de nomeá-la.

Nos anos subseqüentes, a comunidade clínica continuou a trabalhar nesta doença, que era até então, relativamente rara. Nas décadas de 60 e 70 houve uma epidemia de casos de hipertensão pulmonar na Europa, associada ao uso do inibidor de apetite aminorex, o que despertou considerável interesse na patologia ao redor do mundo [11]. O aumento do conhecimento específico sobre hipertensão pulmonar, o aumento do número de casos e a melhor compreensão das bases fisiopatológicas da doença levaram a Organização Mundial de Saúde a organizar em 1973 o Primeiro Simpósio Mundial em Hipertensão Pulmonar, de onde surgiu a primeira proposta de classificação, baseada na etiologia do processo [12].

Outro avanço fundamental na compreensão da doença foi a publicação, pelo *National Institute of Health* (NIH) dos Estados Unidos, da coorte histórica de 187 pacientes com hipertensão pulmonar “primária” (hoje idiopática e familiar). Essa coorte, realizada no início da década de 80, descreveu a história natural da doença [13], numa época em que o tratamento da hipertensão pulmonar consistia basicamente no uso de oxigênio, diuréticos e anticoagulantes, com eficácia limitada. Um pequeno subgrupo de pacientes respondia a vasodilatadores, principalmente aos bloqueadores de canais de cálcio. A mediana de sobrevida descrita para esses pacientes foi de 2,8 anos após o diagnóstico. A partir daí, desenvolveu-se uma equação capaz de prever a sobrevida baseada nos parâmetros hemodinâmicos iniciais do paciente. Cada vez mais a hemodinâmica ganhava importância, além de critério definidor de doença, como marcador prognóstico [14].

A década de 90 vivenciou uma alteração na compreensão dos mecanismos de gênese, manutenção e deterioração da hipertensão pulmonar. A vasoconstrição passou a ser apenas um componente secundário, perdendo papel para o remodelamento vascular. A patogênese da hipertensão pulmonar refletia uma deficiência nos vasodilatadores pulmonares (particularmente óxido nítrico e prostaciclina), com aumento da expressão de endotelina-1, um potente vasoconstritor e mitógeno para células endoteliais [15]. Novas estratégias terapêuticas, visando o remodelamento, tornaram-se disponíveis a partir de então. A prostaciclina endovenosa (epoprostenol) foi aprovada para uso nos Estados Unidos e em vários países europeus em meados da década de 1990, e mostrou um aumento da sobrevida desta população, bem como alívio dos sintomas e melhorias na qualidade de vida [16]. Buscando atuar em outros pontos da via fisiopatológica, começaram também a surgir os inibidores de fosfodiesterase V (sildenafil, vardenafil) [17] e os inibidores de endotelina (bosentan, ambrisentan e sitaxsentan) [18]. Em 1998, após o segundo simpósio mundial de hipertensão pulmonar em Evian, na França, uma nova classificação foi instituída. Apartir daí, o termo idiopática foi escolhido para substituir definitivamente “primária” na nomenclatura da doença, numa tentativa de, ao desvinculá-la do termo secundária reforçar-se a necessidade da investigação da etiologia da mesma [19].

A primeira década do século XXI viu a emergência da terapêutica combinada, na medida em que se aumentou a disponibilidade e a diversidade de drogas [20]. Surgem também novas classes de medicamentos em potencial, tais como adrenomodulina, peptídeo intestinal vasoativo, fatores inibidores de crescimento, entre outras [21]. Cada vez mais ampliavam-se as possibilidades para o tratamento dos pacientes com hipertensão pulmonar. Além disso, com o surgimento de novas técnicas de biologia molecular, desenvolveu-se também o conhecimento da influência da genética na hipertensão pulmonar. O seu maior expoente foi o gene do receptor da proteína morfogênica óssea II (bone morphogenetic protein receptor II - BMPR II), um membro da superfamília do fator de crescimento e transformação beta, localizado em 2q33 e envolvido no processo de divisão celular. Mutações desse gene foram encontradas em

aproximadamente 50% das famílias com histórico de hipertensão pulmonar e em quase 25% dos pacientes com hipertensão pulmonar idiopática [22]. Mais recentemente, tanto o gene da activina cinase like tipo 1 (ALK1) quanto o gene da endoglinina foram associados com a hipertensão pulmonar familiar [23] [24]. Os genes já foram mapeados e são passíveis de identificação em testes clínicos de rotina, permitindo até mesmo programas de rastreamento em familiares de pacientes com hipertensão pulmonar.

A última década também vivenciou a implementação de duas novas classificações para hipertensão pulmonar, após os terceiro (Veneza, Itália, 2003) [25] e quarto simpósios mundiais (Dana Point, EUA, 2008) [26]. Houve o reconhecimento progressivo da relevância de outras etiologias como anemia falciforme, HIV e, principalmente, esquistossomose, dada a prevalência dessas condições clínicas em países em desenvolvimento. Órgãos oficiais, reconhecendo tal fato, começaram a custear pesquisas específicas em países como a China e o Brasil, buscando conhecimento sobre estas situações clínicas. Um dos mecanismos utilizados para tal é a inclusão da hipertensão pulmonar e suas condições causais no programa GARD (*Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases* – Aliança Global Contra Doenças Respiratórias Crônicas) patrocinado pela Organização Mundial de Saúde. Esse programa visa o reconhecimento, o diagnóstico, a prevenção e o tratamento de doenças respiratórias graves em países em desenvolvimento [27].

1.3 – Esquistossomose

1.3.1 – A magnitude do problema: epidemiologia mundial e nacional da esquistossomose

A esquistossomose é uma das principais infecções parasitárias de áreas tropicais [28]. Trata-se de uma doença altamente relacionada à pobreza, e está presente em 74 países, em especial na África abaixo do Saara, Ásia e Brasil. Aproximadamente 200 milhões de pessoas são infectadas pelas diferentes espécies do parasita, 120 milhões apresentam sintomas e 20 milhões apresentam as formas mais graves da doença, sejam elas gastro-intestinais, gênito-urinárias, neurológicas e pulmonares, entre outras [29]. Estima-se que a mortalidade por esquistossomose seja de 11000 mortes por ano, e a morbidade causada pela doença seja de 1,7 milhões de paciente-ano com incapacidade [30].

As infecções humanas são causadas pelos vermes tremátodos da família *Schistosomatidae*, cujas larvas são capazes de penetrar a pele e são liberadas pelos caramujos parasitados em água fresca. Em áreas endêmicas, as crianças se contaminam ao entrar em contato com a água infectada, de forma que a intensidade da infecção aumenta com o decorrer da idade. Casais de vermes isolados podem sobreviver na corrente sanguínea por anos, e vários ciclos de re-infecção levam à doença crônica [29].

A dimensão do problema mundial da esquistossomose levou a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2001, a promulgar a resolução 54.19, que pede por esforços para reduzir a transmissão do parasita para crianças de idade escolar e reduzir a morbidade causada pela doença [31]. Em 2003, financiada por doações de U\$ 30 milhões da Fundação Bill e Melinda Gates, a chamada Iniciativa de Controle da Esquistossomose (www.schisto.org) custeou a administração de praziquantel em Uganda, Zâmbia, Tanzânia, Mali, Burkina Faso e Nigéria, chamando novamente a

atenção para a importância desta questão [30]. Além disso, dada à importância de práticas migratórias, a prevalência da esquistossomose está aumentando também em regiões não endêmicas do mundo. De acordo com o Centro de Controle e Prevalência de Doença e o banco de dados da Sociedade Internacional de Medicina do Viajante - Geosentinel – a esquistossomose é uma das dez principais causas de morbidade em viajantes, chamando a atenção para a importância da doença não somente aos médicos de regiões endêmicas, mas também para aqueles de países desenvolvidos [32].

No Brasil, a esquistossomose constitui um grave problema de saúde pública. Trata-se, em nosso meio, de uma patologia endêmica. Estimou-se o número de portadores da infecção em 6,3 milhões de pessoas, baseando-se no resultado de exames parasitológicos de fezes realizados pela Fundação Nacional de Saúde nos anos de 1996 e 1997, e dados da população de 18 estados brasileiros no levantamento do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [33]. Além disso, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que, em 1990, 25 milhões de pessoas no Brasil estavam expostas ao risco de infecção [34], e o Ministério da Saúde em 2008 demonstrou uma incidência ainda muito alta de esquistossomose em nosso meio (12506 casos novos nos primeiros 6 meses de 2008; 6698 na região Nordeste, 5619 na região Sudeste, 153 na região Sul, 26 na região Norte e 10 na região Centro-Oeste). A mortalidade por esquistossomose registrada no Brasil, no mesmo ano, foi de 418 óbitos (275 na região Nordeste, 133 na região Sudeste, 7 na região Centro Oeste, 3 na região Sul e 0 na região Norte). Os estados mais acometidos são: Bahia, Pernambuco, Minas Gerais, Alagoas, Sergipe e Paraná. Focos esparsos apareceram no Rio Grande do Norte, Ceará, Maranhão, Goiás, Espírito Santo, Rio de Janeiro e São Paulo (<http://portal.saude.gov.br/saude>).

1.3.2 – Aspectos Históricos

Acredita-se que a esquistossomose já acompanha a humanidade há vários séculos. Já foi relatada a presença de ovos de esquistossoma em múmias de 3000 anos [35]. No entanto, a história moderna da esquistossomose começa com o médico Theodor Maximilian Bilharz (1825-1862) que em 1851, durante uma autópsia no hospital Kasr-el-Aini no Cairo, descobriu o verme nas veias mesentéricas de um paciente [36]. Bilharz ficou intrigado com a conformação espacial do verme, e com a interação entre o macho, que se encontra alojado no canal ginecófago da fêmea. A situação foi descrita da seguinte forma:

“Isso não é um conto de fadas, como eu acreditava no início, mas algo ainda mais milagroso – um tremátoda, com sexos separados...”

Bilharz não descreveu apenas os vermes, mas também se interessou pelos ovos do parasita, bem como a posição característica de seu “espinho” único (apical ou lateral). O espinho seria posteriormente reconhecido como uma das características definidoras das espécies distintas. [37]. Weinland, sete anos mais tarde, continuando o trabalho de Bilharz, propôs que se chamasse o parasita de “schistossoma” (dada a presença marcante da fenda no corpo da fêmea onde se aloja o macho) e nomeou definitivamente a doença [38].

Até a metade do século XX, as principais descobertas sobre a enfermidade ocorriam nas regiões mais gravemente acometidas pela mesma, basicamente os reservatórios naturais dos hospedeiros intermediários (os caramujos). Em 1908, o médico brasileiro Manuel Augusto Pirajá da Silva (1873-1961) deu uma importante contribuição à parasitologia ao descrever a existência de uma nova espécie de esquistossoma, o *Schistosoma mansoni*. Já em 1912, Pirajá da Silva descreveu pela primeira vez o ciclo completo do parasita ao identificar a existência das cercárias [39].

O conhecimento de que a esquistossomose poderia acometer outros órgãos, e particularmente o pulmão, nosso alvo de interesse, começou a surgir

na medida em que se aumentava a experiência com a doença. Belleli, em 1885, descreveu, pela primeira vez, a presença dos ovos de *Schistosoma sp.* depositados nos pulmões [40] e Symmers em 1905 encontrou o verme nos vasos pulmonares [41]. Em 1928, Sorour descreveu a esquistossomose pulmonar como um achado comum pós-morte no Egito. Ele evidenciou pequenos nódulos fibróticos secundários à deposição dos ovos no pulmão e os nomeou de tubérculos esquistossomóticos, dada a semelhança com os tubérculos causados pelo bacilo de Koch. Sorour também descreveu o ateroma esquistossomótico após observar a deposição de ovos na camada íntima dos vasos pulmonares resultando em proliferação endotelial [42].

Em 1932, no Cairo, S. Azmy Pasha registrou o primeiro caso clínico de doença cardíaco-pulmonar secundária à esquistossomose, com confirmação histopatológica. Ele descreveu pacientes com aumento da área cardíaca e dilatações grosseiras da artéria pulmonar, associadas à hepato-esplenomegalia da esquistossomose. A necrópsia de um dos pacientes demonstrava depósitos de ovos do esquistossoma no pulmão, endarterite obliterativa nos vasos pulmonares, dilatações das artérias pulmonares principais e hipertrofia de ventrículo direito [43].

Novamente no Egito, em 1938, Shaw e Gareeb fizeram a primeira descrição completa do acometimento pulmonar pela esquistossomose, com ênfase nos achados vasculares. Baseando-se principalmente na presença dos ovos de esquistossoma na artéria, e na clínica de insuficiência cardíaca direita apresentada pelos pacientes, os mesmos desenvolveram a hipótese de que a esquistossomose poderia causar hipertensão pulmonar basicamente por um mecanismo tromboembólico do ovo e obstrução mecânica secundária [44].

Essa hipótese viria a ser contestada mais tarde, na década de 60 pelo patologista brasileiro Ely Chaves [45-49]. Em uma série de trabalhos muito elegantes, Chaves descreveu as alterações histopatológicas nos pulmões dos pacientes acometidos por esquistossomose mansônica, principalmente na circulação pulmonar. Já naquela época, notou a pequena quantidade de ovos presentes no material, mesmo na vigência de grandes alterações vasculares estruturais. Chaves então sugere um mecanismo fisiopatológico inflamatório, onde a passagem do ovo ou do parasita pelo pulmão despertaria uma resposta

imunológica e, a partir daí, desencadear-se-ia o remodelamento vascular com hipertensão pulmonar secundária a este processo. Estudos recentes com um modelo experimental de esquistossomose em camundongos confirmam tal hipótese, de certa forma. Foi identificada uma elevação nos níveis de citocinas inflamatórias no pulmão destas cobaias, particularmente IL-13, e com potencial implicação na migração de células musculares lisas para a circulação pulmonar, potencialmente gerando vasoconstrição e remodelamento [50]. No entanto, a magnitude dessa elevação tinha relação direta com a quantidade de ovos encontrados no tecido pulmonar analisado. Em outras palavras, quanto mais ovos de *Schistosoma* sp. na circulação pulmonar, maior a inflamação desencadeada e potencialmente maior grau de HP secundária.

Nas últimas duas décadas, a OMS reconheceu a esquistossomose como um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. Surgiram na década de 70, tratamentos mais eficazes para o tratamento da doença, como o praziquantel. A partir daí, implementaram-se uma série de programas internacionais com o intuito de diminuir a prevalência mundial, atuando tanto nos portadores assintomáticos quanto na erradicação dos hospedeiros intermediários. No entanto, o número de pacientes acometidos mundialmente pela doença ainda é muito alto, principalmente nas áreas endêmicas, e, por muitos anos, deveremos lidar com os aspectos crônicos da infecção por esquistossomose, sendo a hipertensão pulmonar um dos mais graves e menos reconhecidos e estudados.

1.3.3 – Parasitologia da Esquistossomose

A esquistossomose é uma doença infecciosa causada por vermes parasitas tremátodos, sendo que presença deste parasita tem correlação direta com a pobreza e a falta de saneamento básico [51]. As principais espécies patogênicas em humanos são *Schistosoma mansoni* (presente na África, Brasil, Venezuela e Caribe), *Schistosoma haematobium* (presente na África), *Schistosoma intercalatum* (África), *Schistosoma japonicum* (China, Indonésia e Filipinas) e o *Schistosoma mekongi* (Camboja e Laos, ao longo do Rio Mekong) [29].

O ciclo de vida do *Schistosoma mansoni*, o parasita mais prevalente em nosso meio, inicia-se quando as fezes de indivíduos contaminados atingem águas que contém o hospedeiro intermediário, o caramujo *Biomphalaria*. Uma vez na água os ovos liberam os miracídios, que migram até alojarem-se no hospedeiro intermediário. Sofrem alterações morfológicas por volta de 30 dias e, então, saem do molusco, na forma de cercárias. Penetram a pele do homem, quando este entra em contato com água contaminada, despertando uma resposta urticariforme local (daí a denominação "lagoa de coceira"). No homem, as cercárias se transformam em esquistossômulos, ao liberarem sua cauda, e se dirigem ao sistema venoso e linfático. Atingem o coração direito, passam pela circulação pulmonar, perfuram a barreira alvéolo-capilar, ascendem pelo trato respiratório até a faringe, onde são deglutidos. No intestino, penetram na circulação esplâncnica até a veia porta onde macho e fêmea amadurecem e se unem. O par então migra novamente até a veia mesentérica superior (em geral), quando após 6 semanas, inicia-se a ovoposição, que continua por até 3 a 5 anos (duração de vida do verme). Parte dos ovos cai na luz intestinal e são eliminados com as fezes, onde podem contaminar um reservatório de água doce. O ciclo do parasita é completo quando os ovos chocam e liberam os miracídios na água, que irão infectar novamente os hospedeiros intermediário, os caramujos [29], [52].

Cerca de um terço dos ovos produzidos pelo *S. mansoni* não segue na direção da luz intestinal, depositam-se, ao invés, nos capilares hepáticos

devido ao fluxo portal natural. Lá, eles induzem uma resposta inflamatória granulomatosa, pré-sinusoidal, com fibrose periportal subsequente e hipertensão portal. Na presença desta condição, shunts porto-cava abrem-se e, além de gerarem um hiperfluxo pulmonar, permitem que os ovos sejam carregados em direção aos capilares pulmonares, onde se alojam. [53]

A morbidade causada pela esquistossomose está, frequentemente, associada à magnitude da exposição antigênica, e da resposta inflamatória desencadeada pelo ovo parasitário “preso” no tecido [53]. A genética do hospedeiro parece ter papel determinante na susceptibilidade humana à infecção pelos helmintos, e no grau de morbidade que eles causam. Já foi demonstrada a disparidade entre a intensidade da infecção e o grau de manifestação da doença, ou seja, alguns pacientes portadores de infecções leves apresentam grave morbidade. Um locus do cromossomo 5q31-q33 foi identificado no Brasil e no Senegal como marcador de susceptibilidade à infecção e de gravidade da doença [54]. Outro locus foi identificado no Sudão, Sm2, no cromossomo 6q22-q23, e está associado à gravidade da fibrose hepática secundária à esquistossomose mansônica [55]. Polimorfismo em relação à expressão de interferon-gama também já foi associado à maior (no subtipo +2109A/G) ou menor fibrose periportal (no subtipo +3810G/A) [56], demonstrando a complexidade dos fatores genéticos do hospedeiro envolvidos.

Fatores genéticos dos agentes parasitas também estão envolvidos na morbidade causada pelos mesmos. No entanto, grandes avanços foram feitos em pesquisas atuais e, recentemente, dois grupos de pesquisa, um no Brasil e um na China, mapearam completamente os DNAs do *S. mansoni* e *S. japonicum*, respectivamente [57-58], o que deve permitir diversos avanços em um futuro próximo.

1.3.4 –Esquistossomose e Hipertensão Pulmonar

Como citado anteriormente, a doença esquistossomose resulta da interação entre a resposta imunológica do hospedeiro definitivo (o homem) frente aos ovos de esquistossoma e da reação granulomatosa desencadeada pelos antígenos secretados por esses ovos. A intensidade e a duração da infecção determinam a quantidade de antígenos liberados e a gravidade da doença crônica fibrosante. A maioria dos granulomas se desenvolve nos sítios de maior acúmulo de ovos; no caso do *S. Mansoni*, fígado e intestino. Entretanto, granulomas perivasculares já foram encontrados no cérebro, pulmão, pele, glândulas supra-renais e musculatura esquelética, além do trato urinário, no caso de outras espécies de *Schistossoma*. O ovo de *Schistossoma sp.* é capaz de secretar substâncias proteolíticas e a resposta inflamatória desencadeada pela migração do ovo pode auxiliar a passagem do ovo pela luz intestinal, com vários graus de lesão tissular no caminho [29], [59].

A esquistossomose, como doença crônica, pode estar presente em até 20% dos pacientes infectados, sendo a doença hepato-esplênica com hipertensão portal uma de suas principais manifestações. Cerca de 4-8% dos pacientes com esquistossomose vão desenvolver doença hepato-esplênica [60]. No entanto, a doença intestinal não é o único, nem o potencial acometimento mais grave do paciente com esquistossomose. Em um estudo de necropsias de 313 pacientes com *Schistossoma mansoni*, foram identificados achados compatíveis com hipertensão pulmonar nos pacientes com doença hepato-esplênica numa frequência de 7,7% [61]. Mais recentemente, os resultados de um programa de rastreamento para hipertensão pulmonar em pacientes com esquistossomose mansônica hepato-esplênica confirmaram estes dados, identificando uma prevalência de 7,6% de hipertensão pulmonar nestes pacientes [62]. Ressalta-se, nesse estudo, que 4,6% dos pacientes foram diagnosticados via cateterismo cardíaco direito (ou seja, medida hemodinâmica invasiva) como portadores de hipertensão arterial pulmonar (com pressão de oclusão de artéria pulmonar inferior a 15 mm Hg), enquanto 3% apresentavam hipertensão pulmonar pós-capilar. Estes achados

reforçam a hipótese de múltiplos fenômenos fisiopatológicos associados ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar nos pacientes com esquistossomose, assim como a necessidade da medida hemodinâmica invasiva para o seu diagnóstico. De acordo com estes dados e dada a alta prevalência mundial de esquistossomose [29], a hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose (HAP-Sch) pode representar a causa mais prevalente de hipertensão arterial pulmonar no mundo [63].

1.3.5 – Mecanismos Fisiopatológicos da lesão vascular esquistossomóticas

A fisiopatologia da HAP-Sch ainda é motivo de controvérsia. Os estudos originais de Shaw e Gareeb enfatizaram o papel mecânico dos ovos causando obstrução vascular física e arterite focal [44]. Estudos posteriores evidenciaram que a obstrução mecânica não era o único fator envolvido no surgimento da HAP, e alguns autores, notadamente Chaves, sugeriram que mediadores inflamatórios também teriam um papel significativo na gênese da vasculopatia [45-49], [64]. Estes trabalhos já identificaram a presença de lesões vasculares plexiformes, sem relação com as lesões angiomasóides características da esquistossomose. Resultados preliminares de um estudo em andamento, comparando amostras de tecido pulmonar de necropsias de pacientes com HAPI e HAP-Sch, reforçam essa teoria, pois o espectro das lesões vasculares é virtualmente indistinguível entre os grupos e independente da presença de ovos ou granulomas no grupo HAP-Sch [65].

Alguns autores advogam ainda que HAP-Sch é apenas outra forma de hipertensão porto-pulmonar sem insuficiência hepática [66]. De fato, o hiperfluxo pulmonar resultante da abertura de shunts porto-cava poderia ser responsável pela indução da hipertensão pulmonar em pacientes geneticamente predispostos. No entanto, hoje, a tendência da literatura é acreditar na teoria de múltiplos mecanismos causais: 1) Obstrução mecânica dos ovos de *Schistosoma mansoni* no interior dos vasos pulmonares, 2) Processo inflamatório decorrente da presença ou da passagem do ovo pela circulação pulmonar e 3) Hiperfluxo pulmonar que ocorre nos pacientes com hipertensão portal devido à shunts artério-venosos.

1.3.6 – Classificação da HAP-Sch no contexto de hipertensão pulmonar

A evolução da classificação da esquistossomose no contexto de hipertensão pulmonar segue, de certa forma, a linha temporal da melhor compreensão dos seus mecanismos fisiopatológicos e curso clínico. A primeira classificação, em 1973, baseava-se nos primeiros trabalhos descritivos histopatológicos de Shaw e Gareeb, e a HAP-Sch foi alocada no grupo de doenças tromboembólicas [12]. Já na revisão de Evian em 1998, com a maior divulgação dos trabalhos de Chaves, dentre outros, a HAP-Sch foi reclassificada como doença inflamatória [19]. No entanto, temendo que tal atitude implicasse em terapêutica inadequada por parte de médicos das áreas endêmicas, onde o tratamento específico para hipertensão pulmonar não era amplamente disponível, a HAP-Sch foi reclassificada em 2003. Nesse ano, após o simpósio de Veneza, a HAP-Sch foi reclassificada novamente no grupo de hipertensão pulmonar embólica não-trombótica [25]. Essa foi uma medida inadequada, pois já se sabia nessa época que o mecanismo embólico não era o principal, mas onde mais alocá-la? Finalmente, essa questão foi parcialmente resolvida em 2008 com a nova classificação de HAP, após o simpósio de Dana Point. A esquistossomose foi considerada como pertencendo ao grupo I (Hipertensão arterial pulmonar), em um tópico independente. Tamanha incerteza quanto às características principais da doença deixam claro a necessidade de mais estudos para caracterizá-la em todos os seus aspectos: epidemiológicos, clínicos, laboratoriais, hemodinâmicos, genéticos e história natural, bem como quanto à resposta à terapêutica.

Regionalmente a necessidade da caracterização da esquistossomose no contexto de hipertensão pulmonar é ainda mais crítico. Ela representa cerca de 30% de todos os pacientes com hipertensão arterial pulmonar acompanhados em centros de referência no Brasil [67]. Apesar dessa prevalência, os dados disponíveis na literatura sobre a hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose (HAP-Sch) são escassos, e enfocam basicamente

características clínicas e ecocardiográficas dos pacientes. Distintamente da HAPI, na qual padrões hemodinâmicos, sobrevida e resposta clínica são bem definidos [14][68], o conhecimento adequado sobre a história natural da HAP-Sch não é disponível e pode ser fundamental para seu entendimento e manejo clínico adequado.

Objetivos

2.1 - Objetivo principal:

- Avaliar o comportamento da sobrevida ao longo do tempo de pacientes com hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose mansônica hepato-esplênica

2.2 - Objetivo Secundário

- Comparar o perfil clínico, funcional e hemodinâmico ao diagnóstico de pacientes com HAP-Sch com o de pacientes com HAPI avaliados no mesmo período.

Material e Métodos

3.1 - População

Foram avaliados os prontuários de todos os pacientes do ambulatório de Hipertensão Pulmonar do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo diagnosticados com HAPI e HAP-Sch entre Janeiro de 2004 e Junho de 2008. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Instituição.

A definição de HAP consistiu na presença de pressão média de artéria pulmonar (PAPm) maior que 25 mmHg, com pressão de oclusão de artéria pulmonar normal (POAP inferior a 15 mmHg). Critérios de inclusão para pacientes com HAPI consistiram na confirmação de HAP na ausência confirmada de: doença pulmonar tromboembólica crônica, hipertensão porto-pulmonar; hipertensão pulmonar associada à doença ventricular esquerda, hipertensão pulmonar associada à doenças pulmonares parenquimatosas significativas e hipertensão pulmonar associada à outras condições (tais como infecção por HIV, shunts cardíacos congênitos direita-esquerda, doenças do tecido conectivo e exposição à supressores de apetite). Critérios de inclusão para HAP-Sch consistiram na presença de HAP associada à achados ultrassonográficos hepáticos altamente sugestivos de esquistossomose mansônica (aumento do lobo esquerdo e/ou fibrose peri-portal [69]) e pelo menos um dos seguintes: 1) exposição à região endêmica para esquistossomose; 2) tratamento prévio para esquistossomose; 3) presença de ovos de *Schistosoma mansoni* no exame de fezes ou na biópsia retal. Todos os pacientes incluídos neste estudo foram referenciados ao nosso centro por instituições de cuidados médicos primários ou secundários, para avaliação de dispnéia e/ou elevação da pressão da artéria pulmonar estimada pelo ecocardiograma. Na maioria dos casos, o diagnóstico de esquistossomose foi realizado no nosso serviço, após investigação específica, utilizando-se dos critérios acima mencionados.

3.2 - Avaliação Funcional e Hemodinâmica

A coleta de dados da avaliação inicial dos pacientes incluiu dados demográficos, história clínica, exame físico, classe funcional de acordo com a classificação da *New York Heart Association* (NYHA), testes sanguíneos rotineiros, teste de caminhada de 6 minutos não encorajado (conforme descrito previamente [70]) e dados hemodinâmicos obtidos através da cateterização da artéria pulmonar por técnicas convencionais. A resposta vascular aguda à vasodilatadores pulmonares foi avaliada após o uso de óxido nítrico inalado por 10 minutos, na proporção de 40 partes por milhão (ppm), durante a avaliação hemodinâmica [71]. O paciente foi considerado como respondedor ao teste agudo quando uma queda da pressão média da artéria pulmonar (PAPm) maior que 10 mmHg era observada, atingindo valores menores que 40 mmHg, com manutenção ou melhora do débito cardíaco (DC) [72].

3.3 - Tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar

Todos os pacientes foram tratados com a terapêutica de suporte convencional, incluindo anticoagulação oral, desde que houvesse ausência de contra-indicação tais como alto risco de sangramento gastro-intestinal. Diuréticos, digitálicos e oxigênio também foram utilizados de acordo com a necessidade. Pacientes com HAPI receberam terapêutica específica para HAP baseada nas recomendações de consenso da época [73] e na disponibilidade das medicações em nosso centro. Pacientes em classe funcional III ou IV receberam como primeira linha de tratamento um antagonista do receptor de endotelina ou um inibidor da fosfodiesterase do tipo V. Alguns pacientes em classe funcional NYHA IV, com doença progressiva e piora dos sintomas, receberam terapia combinada com agentes de ambas as classes de drogas.

Pacientes com HAP-Sch não receberam qualquer tratamento específico para HAP como rotina, já que no Brasil os tratamentos para HAP só são autorizados para HAPI, HAP associada à doenças do tecido conectivo e HAP associada à doença cardíaca congênita. Dois pacientes com HAP-Sch receberam tratamento específico para HAP após 2 e 7 meses de seguimento, respectivamente, devido à insuficiência cardíaca direita progressiva apresentada. Estes pacientes tiveram seus dados censurados na análise do estudo quando iniciaram a terapêutica. Todos os pacientes com HAP-Sch receberam tratamento anti-parasitário adequado com praziquantel antes do início do estudo.

3.4 - *Análise Estatística*

A análise foi realizada utilizando-se o pacote estatístico SPSS 10 (SPSS Inc., Chicago, IL). As variáveis contínuas estão expressas como média $\pm$ DP; os dados categóricos estão apresentados como proporção. Para comparação das características basais entre os pacientes com HAPI e HAP-Sch HAP, o t-teste não pareado ou qui-quadrado foram utilizados, conforme apropriado. Um valor de p menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Para a análise de sobrevida, a avaliação hemodinâmica inicial foi considerada como a data do diagnóstico, sendo junho de 2008 a data de corte do estudo. Nenhum paciente perdeu o seguimento durante a duração do estudo. As estimativas de sobrevida ao longo do tempo, desde o diagnóstico até 3 anos após o mesmo, foram realizadas utilizando o método de Kaplan-Meier. O teste log-rank foi utilizado para a comparação estatísticas entre as curvas. A análise univariada baseada no modelo de riscos proporcionais foi utilizada para analisar a relação entre a sobrevida e os dados selecionados da avaliação inicial (demográficos, funcionais e hemodinâmicos). Os resultados foram expressos em razões de chance com intervalo de confiança de 95%. A análise bivariada foi utilizada para analisar o efeito independente do diagnóstico na sobrevida, controlado para o perfil hemodinâmico.

Resultados

4.1 – Dados clínicos basais

A população do estudo consistiu em 95 pacientes com HAPI e 54 pacientes com HAP-Sch. Os dados clínicos e funcionais basais estão demonstrados na tabela 1 e na Figura 1. Pacientes com HAP-Sch eram mais velhos ao diagnóstico, sem diferença a respeito do índice de massa corpórea, distribuição de gênero, classe funcional da NYHA ou teste de caminhada de 6 minutos.

Tabela 1 – Dados Clínicos Basais

<i>Parâmetro</i>	<i>HAPI (n=95)</i>	<i>HAP-Sch (n=54)</i>	<i>Valor P</i>
Idade	42 ± 12,6	47 ± 12,5	0,03*
Sexo (masculino/feminino)	1 : 3,3	1 : 2,4	0,43
Classe Funcional NYHA			
I/II	25 (26,6%)	22 (44%)	0,11
III	54 (57,4%)	22 (44%)	
IV	15 (16%)	6 (12%)	
Índice de Massa Córporea	25 ± 5	27 ± 7	0,16
TC6M (m) (n)	412 ± 115 (79)	442 ± 99 (31)	0,20

HAPI – pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática,

HAP-Sch– pacientes com hipertensão pulmonar associada à esquistossomose,

NYHA - New York Heart Association,

TC6M – teste de caminhada de 6 minutos,

* p < 0,05

Figura 1 – Distribuição dos pacientes de acordo com a classe funcional basal da NYHA

HAPI – pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática,
HAP-Sch– pacientes com hipertensão pulmonar associada à esquistossomose,
NYHA - New York Heart Association,
 $p = 0,11$

4.2 – Dados hemodinâmicos basais

Os dados hemodinâmicos basais dos pacientes estão demonstrados na tabela 2 e nas figuras 2, 3, 4 e 5. Pacientes com HAP-Sch apresentavam um perfil hemodinâmico menos comprometido ao diagnóstico, com níveis menores de resistência vascular pulmonar (RVP) e PAPm, e maior DC. Não houve diferenças quanto à pressão de átrio direito ou pressão de oclusão de artéria pulmonar entre os dois grupos. Nenhum dos pacientes apresentou resposta aguda ao teste com vasodilatador, enquanto 16,2% dos pacientes com HAPI responderam ($p=0,015$).

Tabela 2 – Dados Hemodinâmicos Basais

<i>Dado Hemodinâmico</i>	<i>HAPI (n=95)</i>	<i>HAP-Sch (n=54)</i>	<i>Valor de p</i>
PAD (mmHg)	11,7 ± 7,2	10,1 ± 4,7	0,18
PAPm (mmHg)	64,6 ± 17,4	56,7 ± 18,7	0,01*
DC (L/min)	3,87 ± 1,5	4,62 ± 1,5	0,009#
POAP (mmHg)	11,3 ± 3,4	11,2 ± 3,2	0,81
RVP (W)	16,7 ± 10,6	11,3 ± 6,4	0,002#
Resposta Positiva ao teste com Vasodilatador (n)	16,2 % (11/68)	0 (0/36)	0,015*

HAPI – pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática,

HAP-Sch– pacientes com hipertensão pulmonar associada à esquistossomose,

PAD – Pressão de Átrio Direito,

PAPm – Pressão média de artéria pulmonar;

DC – Débito Cardíaco;

POAP – Pressão de Oclusão de Artéria Pulmonar;

RVP – Resistência Vascular Pulmonar;

* p < 0.05; # p < 0.01.

Figura 2 – Pressão de Artéria Pulmonar Média dos Pacientes com HAPI e HAP-Sch

HAPI – pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática,
HAP-Sch– pacientes com hipertensão pulmonar associada à esquistossomose,
PAPm – Pressão média de artéria pulmonar,
 $p= 0,01$

Figura 3 – Débito Cardíaco dos Pacientes com HAPI e HAP-Sch

HAPI – pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática,
HAP-Sch– pacientes com hipertensão pulmonar associada à esquistossomose,
DC – Débito Cardíaco,
 $p=0,009$

Figura 4 – Resistência Vascular Pulmonar dos Pacientes com HAPI e HAP-Sch

HAPI – pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática,
HAP-Sch– pacientes com hipertensão pulmonar associada à esquistossomose,
RVP – Resistência Vascular Pulmonar;
 $p=0,002$

Figura 5 – Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar dos Pacientes com HAPI e HAP-Sch

HAPI – pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática,
HAP-Sch – pacientes com hipertensão pulmonar associada à esquistossomose,
POAP – Pressão de Oclusão de Artéria Pulmonar;
 $p = 0,81$

Figura 6 – Pressão de Átrio Direito dos Pacientes com HAPI e HAP-Sch

HAPI – pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática,
HAP-Sch– pacientes com hipertensão pulmonar associada à esquistossomose,
PAD – Pressão de Átrio Direito

$p=0,18$

4.3 – Tratamento específico para HAPI

Os dados com relação ao tratamento específico para HAPI estão demonstrados na tabela 3. Pacientes com HAPI foram predominantemente tratados com inibidores dos receptores de endotelina-1: 53,5% (n=51). Inibidores da fosfodiesterase V foram utilizados em 25,2% (n=24) e a terapia combinada utilizada em 14,7% dos pacientes com HAPI (n=14). Seis pacientes com HAPI (n=6,3%) receberam apenas terapia convencional de suporte e altas doses de bloqueadores de canais de cálcio. Dois pacientes com HAP-Sch receberam tratamento específico após 2 e 7 meses de seguimento, respectivamente, devido à insuficiência cardíaca direita progressiva apresentada. Estes pacientes tiveram seus dados censurados na análise do estudo ao iniciar a terapêutica.

Tabela 3 – Tratamento Específico para Hipertensão Arterial Pulmonar

<i>Primeira Linha de Tratamento</i>	<i>HAPI (n=95)</i>	<i>HAP-Sch (n=54)</i>
ARE	51 (53,7%)	0
Inibidores da PDE-5	24 (25,2%)	0
Terapia Combinada	14 (14,7%)	0
Bloqueadores de Canal de Cálcio	6 (6,3%)	0

HAPI – pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática,

HAP-Sch– pacientes com hipertensão pulmonar associada à esquistossomose,

ARE – Antagonistas dos receptores de endotelina-1,

PDE-5 – Fosfodiesterase 5.

4.4 – Análise de Sobrevida

As taxas de sobrevida para 1, 2 e 3 anos foram de 95,1%, 95,1%, 85,9% e 95%, 86% e 82%, para pacientes com HAP-Sch sem tratamento específico e para pacientes com HAPI com tratamento específico, respectivamente. As curvas de sobrevida estão dispostas na figura 7. Não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida do grupo HAP-Sch não tratado comparado com o grupo HAPI tratada ($p=0,49$). Além disso, ambos os grupos apresentaram uma taxa de sobrevida maior quando comparados com a sobrevida estimada pela equação do NIH [14] para o grupo HAPI, representando como este mesmo grupo HAPI se comportaria caso não tivesse recebido tratamento específico (taxas de sobrevida em 1, 2 e 3 anos estimada em 71, 61 e 52%, respectivamente).

	População em risco (n)				Tempo (meses)			
	0	12	24	36				
HAP-Sch	95	74	49	40				
HAPI	54	37	30	15				

Figura 7. Estimativa de sobrevida em 36 meses pela curva de Kaplan–Meier a partir do diagnóstico na população de 95 pacientes com HAPI (linha preta) e 54 pacientes com HAP-Sch (linha verde). As taxas de sobrevida aos 12, 24 e 36 meses foram 95.1%, 95.1%, 85.9% para Sch-PAH e 95%, 86% e 82% para HAPI, $p=0.49$; pelo teste de log-rank. Os dois grupos apresentaram uma taxa de sobrevida maior do que aquela estimada pela equação do NIH para o grupo HAPI caso este não recebesse tratamento (linha vermelha)(taxas de sobrevida estimadas em 71, 61 e 52%).

HAPI – pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática,

HAP-Sch– pacientes com hipertensão pulmonar associada à esquistossomose,

4.5 – *Análise Uni e Bivariada*

Os resultados da análise univariada para a população geral do estudo estão demonstrados na tabela 4. A presença de maiores valores de PAPm, de RVP, pior classe funcional da NYHA ou menores valores do teste de caminhada de 6 minutos foram associados a um pior prognóstico. Para avaliar o efeito direto do diagnóstico na sobrevida de forma independente dos parâmetros hemodinâmicos, um modelo bivariado que incorporou diagnóstico e a RVP (cujos valores médios foram estatisticamente diferentes entre os grupos na hemodinâmica basal) foi utilizado. O resultado foi a RVP como um fator prognóstico independente, demonstrando, portanto, que não havia diferença na sobrevida entre os dois grupos (HAP-Sch e HAPI) mesmo após correção para o perfil hemodinâmico basal. Estes dados estão demonstrados na tabela 5.

Tabela 4 – Análise Univariada de Riscos Proporcionais de Cox de Variáveis Básicas Seleccionadas

	<i>Razão de Chances (IC 95%)</i>	<i>Valor de p</i>
Idade (anos)	0,962 (0,922 – 1,004)	0,075
Diagnóstico (HAP-Sch VS. HAPI)	0,676 (0,218 – 2,099)	0,498
Classe Funcional NYHA		
III	3,363 (0,737 – 15,355)	0,117
IV	6,312 (1,153 – 34,554)	0,03 *
TC6M (m)	0,991 (0,986 – 0,997)	0,001#
PAPm (mmHg)	1,048 (1,018-1,079)	0,002 #
DC (L/min)	0,835 (0,546-1,275)	0,403
RVP (IU)	1,081 (1,035-1,129)	0,001 #

HAPI – pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática,

HAP-Sch- pacientes com hipertensão pulmonar associada à esquistossomose,

NYHA - New York Heart Association,

TC6M – teste de caminhada de 6 minutos,

PAD – Pressão de Átrio Direito,

PAPm – Pressão média de artéria pulmonar;

DC – Débito Cardíaco;

POAP – Pressão de Oclusão de Artéria Pulmonar;

RVP – Resistência Vascular Pulmonar ;

* p < 0,05; # p < 0,01

Tabela 5 – Análise bivariada de riscos proporcionais de variáveis basais selecionadas

	<i>Razão de Chances</i>	<i>Intervalo de Confiança de 95%</i>	<i>Valor de p</i>
Diagnóstico (HAP-Sch vs. HAPI)	1,16	0,287 – 4,683	0,835
RVP	1,083	1,033 – 1,134	0,001 #

HAPI – pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática,

HAP-Sch – pacientes com hipertensão pulmonar associada à esquistossomose,

RVP – Resistência Vascular Pulmonar

$p < 0,01$

Discussão

Este estudo analisou o desfecho de uma coorte de pacientes com HAP-Sch comparado com o de uma coorte de pacientes com HAPI tratados com medicação específica para HAP. Nossos resultados demonstraram que pacientes com HAP-Sch apresentam um perfil hemodinâmico mais favorável no momento do diagnóstico, e um curso clínico mais benigno, mesmo na ausência de tratamento específico para HAP. Até onde temos conhecimento esta é a primeira vez que esta observação é registrada na literatura médica.

A HAP-Sch pode ser uma das principais causas de HAP no mundo, se não for a principal. Enquanto a Organização Mundial de Saúde estima que haja aproximadamente 200000 pacientes com HAPI em todo o planeta [12], o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) estima que haja 8,5 milhões de pessoas com doença hepato-esplênica associada ao *Schistosoma mansoni* [51]. Um estudo de prevalência de HP nos portadores de esquistossomose hepato-esplênica, publicado recentemente pelo nosso grupo, identificou uma prevalência de 4,6% de HAP e 3% de HP pós-capilar nestes pacientes [62]. Avaliando-se estes dados em conjunto podemos estimar a existência de cerca de 400.000 pacientes com HAP-Sch ao redor do globo, estando a ampla maioria dos casos em países em desenvolvimento. Dessa forma a relevância da HAP-Sch no contexto da hipertensão pulmonar no mundo passa a ser cada vez mais reconhecida. Prova disso é a reclassificação da mesma no último simpósio mundial de hipertensão pulmonar ocorrido em Dana Point, EUA, em 2009 [26]. Atualmente, a HAP-Sch é integrante do grupo I da classificação, (grupo Hipertensão Arterial Pulmonar), ao lado da hipertensão arterial pulmonar idiopática, hipertensão arterial associada à doenças do tecido conectivo, hipertensão porto-pulmonar, hipertensão arterial pulmonar familiar, hipertensão arterial pulmonar associada à cardiopatia congênita e hipertensão arterial pulmonar associada ao HIV. Isso tem implicações acadêmicas, já que, indubitavelmente este é o grupo de patologias mais estudadas e que desperta maior interesse no meio da circulação pulmonar.

O subdiagnóstico de HAP-Sch ainda é um problema. A esquistossomose é considerada uma infecção endêmica no Brasil, e a relação entre pacientes com HAP-Sch e HAPI que freqüentam o nosso serviço, um centro de referência nacional para hipertensão pulmonar, é de, aproximadamente 0,57 para 1. Isso não está de acordo com as estimativas anteriormente mencionadas (400000 pacientes com HAP-Sch contra 200000 pacientes com HAPI ao redor do globo). É verdade que já identificamos um aumento progressivo nessa relação. O fato de nosso centro estar localizado fora da principal área endêmica, associado ao subdiagnóstico, deve explicar este achado. Vários fatores também contribuem com essa dificuldade: talvez o curso clínico mais benigno da HAP-Sch seja o responsável pela menor procura dos serviços médicos assim como a dificuldade de acesso a centros de referência em regiões endêmicas, ou mesmo o menor nível sócio-econômico da população com esquistossomose (a doença associa-se à populações de baixo nível socioeconômico e condições sanitárias mais precárias). Não obstante, pacientes com HAP-Sch respondem por uma boa parcela do total de casos de HAP em nosso centro, quando comparados com relatos de outros registros nacionais ou regionais [74-75]. Este fato claramente demonstra que há peculiaridades regionais na distribuição das etiologias de HAP ao redor do globo e há a necessidade do desenvolvimento de políticas de saúde específicas para doenças raras, baseadas nos perfis singulares de HAP em cada região [63].

O diagnóstico de esquistossomose é baseado na identificação dos ovos do parasita no exame de fezes ou na biópsia de reto, em indivíduos de alto risco para infecção, de acordo com características geográficas. No entanto, a ausência de ovos viáveis não exclui o diagnóstico de HAP-Sch, uma vez que a mesma pode estar relacionada a uma infecção prévia pelo esquistossoma, ou até mesmo eventualmente curada, e portanto não necessariamente ativa no momento do diagnóstico de HAP. Achados ultrassonográficos, de aumento de lobo esquerdo ou aumento do fígado com fibrose periportal, podem sugerir o diagnóstico de esquistossomose em pacientes provenientes de áreas endêmicas para a doença, permitindo que, na vigência de HAP, faça-se o

diagnóstico presuntivo de HAP-Sch. Ou seja, a presença de alterações hepato-esplênicas é um marcador de doença esquistossomótica crônica que fortalece a associação entre a esquistossomose e o surgimento de hipertensão pulmonar. Por outro lado, a doença HAP-Sch pode se manifestar mesmo na ausência de acometimento hepático. Entretanto, a distinção entre HAP-Sch e HAPI em indivíduos provenientes de região endêmica é dificultada pela ausência de doença hepato-esplênica. Os métodos confirmatórios mais comuns têm pouca sensibilidade na diferenciação entre as duas patologias nesta situação. Mesmo a biópsia pulmonar não é sensível ou específica o suficiente para a realização do diagnóstico [65], uma vez que a presença de ovos, granulomas ou de arterite angiomatóide, característicos da associação da doença vascular pulmonar com a esquistossomose, só são identificados em uma pequena parte dos casos.

Testes sorológicos pela técnica de Elisa podem ser úteis para identificar indivíduos com exposição prévia à diferentes espécies de *Schistosoma*. No entanto, a utilidade desta técnica deve ser limitada para pacientes provenientes de regiões não endêmicas para a doença, uma vez que a exposição maciça à esquistossomose diminui o valor do teste como marcador de doença, em regiões de alta prevalência [76]. Pela dificuldade em se estabelecer o diagnóstico de HAP-Sch em pacientes sem doença hepatoesplênica, nosso estudo incluiu apenas os pacientes que possuem a forma crônica mais comum, isso possibilita um diagnóstico mais seguro da associação entre a HAP e a esquistossomose. Desta forma, quaisquer outras especulações sobre como pode ser o curso clínico da hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose, mas sem doença hepatoesplênica, não podem ser baseadas em nossos achados.

Os ensaios clínicos de HAPI sempre buscaram avaliar marcadores de resposta que estivessem associados ao prognóstico, uma vez que a baixa frequência da doença dificulta muito o uso da mortalidade ou da sobrevida como objetivos primários dos estudos. Dentre esses marcadores, o teste de caminhada de 6 minutos foi a ferramenta mais utilizada nos ensaios clínicos até o momento, por demonstrar razoável correlação com a sobrevida de pacientes

com HAPI, e por ser aceito pelas agências reguladoras internacionais como comprovação de eficácia das diversas medicações utilizadas como terapia específica para HAP. Além do teste de caminhada de 6 minutos, a avaliação da classe funcional e os dados hemodinâmicos obtidos através da avaliação invasiva, compõem o rol de marcadores mais utilizados no contexto da HAP. Mais recentemente, os estudos têm utilizado marcadores compostos, tais como o tempo até piora clínica, para melhor avaliar a evolução clínica e o papel adequado das intervenções propostas [77]. Nossos resultados revelaram maior proporção de pacientes com melhor classe funcional e maior distância caminhada no teste de 6 minutos no grupo de pacientes com HAP-Sch; contudo, tal resultado não atingiu significância estatística. Já o perfil hemodinâmico destes pacientes é realmente melhor, quando comparados com pacientes com HAPI, uma vez que são observados níveis menores de pressão média da artéria pulmonar e de resistência vascular pulmonar, com valores de débito cardíaco mais preservados, reforçando a impressão inicial de que o grupo HAP-Sch tem apresentação menos grave ao diagnóstico.

A análise univariada realizada com cada uma das variáveis clínicas, funcionais e hemodinâmicas evidenciou que existe potencial associação da classe funcional, do teste de caminhada e das variáveis hemodinâmicas com o prognóstico do conjunto de pacientes incluídos no estudo. Todavia, o baixo número de eventos (óbitos) observados em nosso estudo não permite que tal análise seja feita em cada um dos grupos em separado. Desta forma, estes marcadores ainda devem ser validados, antes de serem usados como desfechos definitivos para estudos de pacientes com HAP-Sch.

Desde a primeira descrição de série de casos de hipertensão pulmonar associada à esquistossomose, há aproximadamente 50 anos [78], avanços consideráveis aconteceram na compreensão das características hemodinâmicas desta população única de pacientes. Este melhor entendimento da doença pode ser identificado na mais recente classificação clínica de hipertensão pulmonar [26]. É interessante notar que, a presença de débito cardíaco preservado ao diagnóstico parece ser uma característica típica, mesmo em face aos altos níveis de pressão na artéria pulmonar [78]. A

ausência de dados sobre a pressão de oclusão da artéria pulmonar impede a diferenciação entre as duas principais formas hemodinâmicas de hipertensão pulmonar (pré e pós-capilar), tanto nos trabalhos mais antigos [78-79] quanto nos mais recentes [80]. Contudo, a hipertensão pulmonar pós-capilar é claramente uma causa importante de doença na esquistossomose, como já demonstrado em um estudo de Vargas e cols. [81], no início da década de 1980, e confirmado pelo nosso estudo de prevalência, mais recentemente [62]. Estas observações reforçam a necessidade de medidas invasivas para o diagnóstico preciso de hipertensão pulmonar [82], inclusive na esquistossomose. Neste estudo, apenas pacientes com pressão de oclusão de artéria pulmonar normal foram incluídos, assegurando assim um grupo homogêneo de pacientes com hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose, e de fato, pré-capilar.

Nosso estudo é o primeiro a confirmar a ausência de resposta aguda ao teste com vasodilatadores em pacientes com HAP-Sch. Ao contrário, 16,2% dos pacientes com HAPI apresentaram resposta ao teste com óxido nítrico inalado; dado coerente com os disponíveis na literatura médica atual [72]. Notadamente, pacientes respondedores ao teste agudo com vasodilatador apresentam hemodinâmica basal melhor, assim como melhor prognóstico, quando comparados aos não respondedores [72]. De fato, o comportamento clínico dos pacientes respondedores ao teste é tão distinto e benigno que alguns autores advogam que esta possa ser uma forma distinta da HAP, onde o componente preponderante seria a vasoconstrição, e não haveria remodelamento vascular significativo. No entanto, neste estudo, mesmo com a ausência de pacientes respondedores no grupo de HAP-Sch, a hemodinâmica inicial deste grupo é mais preservada quando comparada com o padrão dos pacientes com HAPI, incluindo respondedores e não respondedores. Na comparação dos pacientes com HAP-Sch e HAPI não respondedores a diferença na hemodinâmica basal é ainda mais pronunciada (dados não mostrados).

Considerando os diferentes mecanismos fisiopatológicos que podem estar associados ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar em pacientes

com esquistossomose, alguns autores advogam que a HAP-Sch possa representar simplesmente outra forma de hipertensão porto-pulmonar, sem insuficiência hepática [66]. Le Pavec e cols. recentemente relataram os resultados de um estudo caso-controle de hipertensão porto-pulmonar e, de forma semelhante aos nossos achados, não identificaram qualquer respondedor ao teste agudo com vasodilatador no grupo estudado [83]. Além disso, as taxas de sobrevida observadas nos pacientes com hipertensão porto-pulmonar sem cirrose hepática foram similares às observadas em nosso grupo de HAP-Sch. O quanto esses dados podem ser utilizados para reforçar a hipótese de que HAP-Sch e a hipertensão porto-pulmonar possam dividir os mesmos mecanismos fisiopatológicos é, contudo, tema para especulação ainda. Todavia, não se pode atribuir apenas ao hiperfluxo pulmonar decorrente da abertura de shunts porto-cava, característicos da presença de hipertensão portal, o surgimento da hipertensão pulmonar nos pacientes com esquistossomose, como é o caso da hipertensão porto-pulmonar. A prevalência de HAP-Sch é maior nos pacientes com doença hepato-esplênica esquistossomótica [62] do que é a de hipertensão pulmonar nos casos de hipertensão portal (4,6% vs. 2%, respectivamente)[84]. Esse dado sugere que outros mecanismos fisiopatológicos podem desencadear e/ou modular o início do processo da HAP-Sch. Hoje acredita-se que a HAP-Sch tenha uma origem multifatorial e que vários processos concomitantes contribuam para a sua gênese, entre eles: o impacto mecânico dos ovos de *Schistosoma sp.* dentro das arteríolas pulmonares [44], a inflamação da vascularização pulmonar potencialmente desencadeada pela presença do ovo ou migração do verme durante o seu ciclo êntero-pulmonar de maturação [49] e o hiperfluxo pulmonar supra-citado [85].

A análise de sobrevida através das curvas de Kaplan-Meyer não evidenciou qualquer diferença entre o grupo HAP-Sch que não recebeu tratamento específico para HAP e o grupo de HAPI tratado conforme as diretrizes nacionais de hipertensão arterial pulmonar, sugerindo uma melhor evolução clínica no grupo HAP-Sch. No entanto, há de se ressaltar que o grupo HAP-Sch apresentava perfil hemodinâmico mais preservado à apresentação

clínica; desta forma, o melhor curso clínico poderia estar relacionado não ao fato da doença ser efetivamente diferente, mas ao fato de ter-se incluído pacientes em fases mais precoces da doença. Uma vez que o número de eventos observados nos dois grupos não permitia a realização de análises multivariadas, incluindo número maior de variáveis potencialmente relacionadas ao prognóstico, conforme comentado anteriormente, optou-se pela construção de um modelo bivariado. Incluiu-se o diagnóstico, como variável categórica, e a resistência vascular pulmonar, por ter sido essa a variável hemodinâmica com associação prognóstica mais robusta na análise univariada e por representar o compromisso entre os níveis pressóricos na circulação pulmonar e o débito cardíaco. Este modelo buscou, portanto, corrigir o efeito que a hemodinâmica basal pode ter imposto no comportamento clínico dos pacientes. Os resultados do modelo bivariado sugerem que o diagnóstico de HAP-Sch não apresentou efeito estatístico significativo na sobrevida, mesmo em se considerando a hemodinâmica basal; a sobrevida dos pacientes com HAP-Sch não tratados não foi diferente da sobrevida dos pacientes com HAPI recebendo tratamento específico para HAP, sugerindo que a HAP-Sch tem realmente curso clínico mais benigno.

A forma ideal para obtenção deste dado seria através da comparação do comportamento clínico de pacientes com HAP-Sch e de pacientes com HAPI sem a interferência de qualquer intervenção terapêutica. Todavia, tal desenho de estudo teria um grande viés ético, uma vez que existe medicação eficaz disponível para o manejo de pacientes com HAPI. Daí o desenho de nosso estudo ter utilizado pacientes com HAPI tratados com medicações específicas para HAP. Entretanto, desde a publicação do estudo de coorte conduzido nos EUA na década de 1980, é possível estimar qual seria o prognóstico de pacientes com HAPI, na ausência de tratamento específico. O referido estudo permite calcular a estimativa prognóstica através dos dados hemodinâmicos obtidos no cateterismo cardíaco direito. Ao estimar, com o uso da equação do NIH [14], qual seria a sobrevida do nosso grupo de pacientes com HAPI, caso os mesmos não tivessem sido tratados, pudemos observar que a diferença no comportamento da sobrevida ao longo do tempo entre os grupos HAP-Sch e

HAPI é ainda mais significativa. Os resultados favoráveis revelados em nosso estudo não descartam, todavia, a necessidade de estudos que avaliem especificamente os efeitos do tratamento para hipertensão arterial pulmonar nos pacientes com HAP-Sch, dada a mortalidade nada desprezível de 14,1% em 3 anos, observada neste grupo.

Nossos resultados devem ser interpretados à luz de algumas limitações impostas pelo desenho do estudo. Dados recém relatados, a respeito da sobrevida de pacientes com HAPI em uma grande coorte prospectiva multicêntrica revelou uma sobrevida em 3 anos significativamente menor para o grupo de HAPI, do que a evidenciada em nossa coorte [86]. Nosso estudo foi realizado em um centro único terciário, através da análise retrospectiva de casos. Dessa forma, as taxas de sobrevida podem ter sido superestimadas, com o viés de seleção de casos “sobreviventes”, todavia, espera-se que este efeito esteja uniformemente distribuído entre os dois grupos, minimizando seu impacto em nossos resultados.

Os resultados do nosso estudo também demonstram a importância e a viabilidade da aplicação e correlação de conhecimentos adquiridos em outras áreas da circulação pulmonar para os pacientes com esquistossomose e HAP. O campo da biologia molecular ainda é completamente aberto, no que concerne à HAP-Sch. Alguns avanços no estudo da genética na esquistossomose, tanto do parasita quanto do hospedeiro, podem ser transpostos para os pacientes com HAP-Sch, em um futuro próximo. Genes já identificados, tais como o Sm1 e o Sm2, têm relação direta com a magnitude do processo de fibrose periportal [54-56]. Dados experimentais recentes também já correlacionaram a quantidade de ovos e a magnitude do processo cirrótico hepático, com a intensidade do processo de remodelamento vascular pulmonar em camundongos [50]. Ora, é razoável de se supor que os pacientes esquistossomóticos que desenvolvem a HAP-Sch possam apresentar estes respectivos genes, e estes configurem fatores preponderantes no surgimento da doença. Isso significaria uma nova família de genes implicados na fisiopatologia da hipertensão pulmonar, o que abriria todo um campo de pesquisa eventualmente com implicações prognósticas e terapêuticas. Mesmo

a busca de genes já implicados em outras formas de HAP, tais como o gene do receptor da proteína morfogênica óssea II (bone morphogenetic protein receptor II - BMPR II), o activina cinase like tipo 1 (ALK1) e a endogлина [22-24], eventualmente poderia demonstrar se os mesmos têm papel significativo ou não no desenvolvimento da patologia vascular pulmonar relacionada à esquistossomose.

As evidências que reforçam o uso de tratamento específico para hipertensão pulmonar em pacientes com HAP-Sch permanecem escassas na literatura. Casos de resposta favorável com sildenafil já foram relatados [87]. Entretanto, há a falta de dados consistentes, oriundos de ensaios aleatorizados e controlados que suportem esta estratégia. É razoável supor-se, todavia, que estes pacientes se beneficiem das modalidades de tratamento específico para HAP disponíveis atualmente, sejam elas prostaciclina endovenosa, subcutânea, orais ou inalatórias, inibidores do receptor de endotelina 1 ou inibidores da fosfodiesterase V. O benefício do tratamento específico de HAP para casos de hipertensão porto-pulmonar já foi demonstrado com as três classes de drogas disponíveis, inclusive como ponte para o transplante hepático [83]. Dadas as semelhanças destes pacientes com os de HAP-Sch, compartilhando inclusive alguns mecanismos fisiopatológicos, pode-se supor que os mesmos benefícios sejam encontrados com o tratamento específico dessa população. Considerando tais dados, uma das vertentes desta tese e sua continuação mais imediata é o levantamento da experiência do nosso grupo com o tratamento específico de HAP em pacientes com HAP-Sch, que está sendo completado. Os dados preliminares sugerem a presença de benefício hemodinâmico (melhor índice cardíaco e menor resistência vascular pulmonar indexada) e funcional (melhora no teste de caminhada de 6 minutos e na classe funcional da NYHA) após o tratamento com inibidores da fosfodiesterase V ou inibidores do receptor da endotelina 1 nos pacientes com HAP-Sch. Mesmo assim, nossos resultados atuais são prova de que estudos bem controlados nessa área são particularmente necessários dada a mortalidade encontrada em 3 anos e a importância de tal forma de HAP, considerando sua prevalência.

O mesmo vale para a avaliação do efeito do tratamento antiparasitário na HAP-Sch. Não há evidências concretas que avaliem o efeito do tratamento antiparasitário na arteriopatia pulmonar esquistossomótica. Na doença hepato-esplênica associada à esquistossomose, o efeito do tratamento antiparasitário pode ser muito variável, oscilando desde a resolução completa da fibrose periportal até a ausência de resposta [88]. Apesar de acreditar-se que o tratamento antiparasitário não tenha um efeito significativo na circulação pulmonar, pelo menos um relato de caso foi publicado demonstrando uma melhora significativa na hemodinâmica pulmonar após o tratamento para *Schistosoma haematobium* [89]. De qualquer forma, todos os nossos pacientes receberam tratamento antiparasitário adequado até o momento do diagnóstico (praziquantel).

Nosso estudo tem algumas limitações que precisam ser reconhecidas. A natureza monocêntrica do trabalho e o fato de que o centro está localizado em uma região não endêmica para esquistossomose podem ser responsáveis por algum grau de viés de seleção. No entanto, nós acreditamos que por ser um dos maiores centros de referência para o tratamento no Brasil de ambas as patologias (hipertensão pulmonar e esquistossomose), esse viés seja reduzido até um grau aceitável. A comparação entre os grupos, HAP-Sch sem tratamento específico com HAPI com tratamento específico, é útil no sentido de melhor entender os respectivos cursos clínicos. O conhecimento já estabelecido sobre a história natural da HAPI e a comparação entre os grupos também facilita a compreensão da doença HAP-Sch. Todo o conhecimento mundial de hipertensão pulmonar tem como base principal os pacientes com HAPI. Entender a correlação entre HAPI e HAP-Sch é, ao nosso ver, fundamental até para possibilitar, de certa forma, a extrapolação do conhecimento adquirido neste subgrupo ao longo da história e beneficiar também os pacientes com HAP-Sch.

Mesmo sob a luz destas limitações, nossos dados possuem consistência para permitir a conclusão sobre a apresentação clínica, funcional e hemodinâmica dos pacientes com HAP-Sch ao diagnóstico e sobre sua evolução clínica, quando comparada à observada em pacientes com HAPI.

Esses dados buscam esclarecer alguns dos pontos ainda obscuros desta forma tão prevalente, e, mais ainda, tão fascinante de hipertensão pulmonar.

Conclusão

Concluimos que a HAP-Sch, potencialmente uma das formas mais prevalentes de hipertensão arterial pulmonar no mundo, tem perfil hemodinâmico mais preservado ao diagnóstico e curso clínico mais benigno quando comparada à HAPI, mesmo na ausência de resposta aguda ao teste com vasodilatador, na avaliação hemodinâmica inicial.

Referências Bibliográficas

1. Porter, R., *The Cambridge Illustrated History of Medicine*. New York: Cambridge University Press,, 1996.
2. Al-Dabbagh, A., *Ibn Al-Nafis and the pulmonary circulation*. Lancet, 1978. **1**: p. 1148.
3. Bedrikow, R. and V. Golin, *A história da descoberta da circulação pulmonar*. J Pneumol, 2000. **26**(1): p. 1-2.
4. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 2009. **34**(6): p. 1219-63.
5. Romberg, E.v., *Ueber Sklerose der Lungenarterie*. Deutsches Arch Klin Med, 1891. **48**: p. 197-206.
6. Monckeberg, J., *Ueber die genuine Arteriosklerose der Lungenarterie*. Dtsch Med Wochenschr, 1907(33): p. 1243-1246.
7. Brenner, O., *Pathology of the vessels of the pulmonary circulation*. Arch Intern Med, 1935. **56**: p. 211-237.
8. Navasquez, S.D., J. Forbes, and H. Holling, *Right ventricular hypertrophy of unknown origin: so-called pulmonary hypertension*. Br Heart J, 1940. **2**: p. 177-188.
9. Cournard, A., *Recent observations on the dynamics of the pulmonary circulation*. Bull N Y Acad Med 1947. **23**: p. 27-50.
10. Brinton, W., *Primary pulmonary hypertension*. Br Heart J, 1950. **12**: p. 305-311.
11. Souza R, H.M., Sztrymf B, Jaïs X, Yaïci A, Le Pavec J, Parent F, Hervé P, Soubrier F, Sitbon O, Simonneau G., *Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: report of 109 cases*. Eur Respir J, 2008. **31**(2): p. 343-8.
12. Hatano, S. and T. Strasser, *Primary pulmonary hypertension. Report on a WHO meeting, October 15-17, 1973*. . Geneva : WHO, 1975., 1973.

13. Rich S, D.D., Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK, et al., *Primary pulmonary hypertension. A national prospective study*. Ann Intern Med, 1987. **107**(2): p. 216-23.
14. D'Alonzo GE, B.R., Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, et al., *Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry*. . Ann Intern Med, 1991. **155**(5): p. 343-9.
15. Gaine, S. and L. Rubin, *Primary pulmonary hypertension*. Lancet, 1998. **352**(9129): p. 719-725.
16. Barst RJ, R.L., Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, et al., *A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group*. N Engl J Med, 1996. **334**(5): p. 296-302.
17. Sastry, B.K.S., Narasimhan C., Krishna Reddy N., Soma Raju B, *Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension . A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(1149-1153).
18. Rubin LJ, B.D., Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G., *Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med, 2002. **346**(12): p. 896-903.
19. Rich, S., L. Rubin, and e.a. L Abenhail, *Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension (Evian, France, September 6–10, 1998). The World Health Organization publication via the Internet*. Available at: <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>, 1998.
20. Humbert M, B.R., Robbins IM, Channick RN, Galiè N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G., *Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2*. Eur Respir J, 2004. **24**(3): p. 353-9.
21. Ghofrani HA, B.R., Benza RL, Champion HC, Fagan KA, Grimminger F, Humbert M, Simonneau G, Stewart DJ, Ventura C, Rubin LJ., *Future*

- perspectives for the treatment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(Suppl): p. 108-17.
22. JR Thomsom, R.M., MW Pauciulo , et al., *Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-B family. J Med Genet*, 2000. **37**: p. 741-745.
 23. Newman JH, P.J.r., Loyd JE., *Narrative review: the enigma of pulmonary arterial hypertension: new insights from genetic studies. Ann Intern Med*, 2008. **148**(4): p. 278-283.
 24. Sztrymf B, Y.A., Girerd B, Humbert M., *Genes and pulmonary arterial hypertension. Respiration*, 2007. **74**(2): p. 123-132.
 25. Simmoneau G., N.G., Rubin L., Langleben D., Seeger W., Domenighetti G., Gibbs S., Lebrec D., Speich R., Beghetti M., Rich S., Fishman A. , *Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(Suppl): p. 5-12S.
 26. Simonneau, G., Robbins, I.M., Beghetti, M., Channick, R.N., Delcroix, M., Denton, C.P., Elliott, C.G., Gaine, S.P., Gladwin, M.T., Jing, Z.C., Krowka, M.J., Langleben, D., Nakanishi, N., Souza, R, *Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(Suppl): p. 43-54.
 27. Bousquet, J., R. Dahl, and N. Khaltaev, *Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases. Allergy*, 2007. **62**: p. 216-222.
 28. Salanitri J., P. Stanley, and O. Hennessy, *Acute pulmonary schistosomiasis. Australian radiology* 2002. **46**: p. 435-437.
 29. Ross AG, B.P., Sleight AC, Olds GR, Li Y, Williams GM, McManus DP, *Schistosomiasis. N Engl J Med*, 2002. **346**(16): p. 1212-1220.
 30. Vennervald, B. and D. Dunne, *Morbidity in Schistosomiasis: an update. Curr Opin Infect Dis*, 2004. **17**: p. 439-447.
 31. *World Health Organization: Schistosomiasis and soil transmitted helminth infections. Fifty-fourth World Health Assembly, resolution WHA54.19. WORLD HEALTH ORGANIZATION, Geneve, 2001.*
 32. Freedman, D., et al., *The global emerging infections sentinel network of the international society of travel medicine. J Travel Med* 1999. **6**.

33. Katz, N. and S. Peixoto, *Análise crítica da estimativa do número de portadores de esquistossomose mansoni no Brasil*. Rev. Soc. Bras. Med. Trop, 2000. **33**(3): p. 303-8.
34. *Report of the WHO Informal Consultation on monitoring of drug efficacy in the control of schistosomiasis and intestinal nematodes*. WORLD HEALTH ORGANIZATION, Geneve, 1998.
35. Adamson, P., *Schistosomiasis in antiquity*. Med Hist, 1976. **20**(2).
36. Bilharz, T., '*Further observations concerning Distomum Haematobium, from a letter to C. T. von Siebald*'. Z. Wissensch. Zool., 1853. **4**: p. 454-6.
37. Webbe, G., *The parasites. The intermediate hosts and host-parasite relationships. The life-cycles of the parasites.* , in *Schistosomiasis, epidemiology, treatment and control.*, P. Jordan and G. Webbe, Editors. 1982, The Piman Press: Bath, Great Britain. p. 1-78.
38. Saez, H., *Schistosoma mansoni: Its radiographic manifestacions*. Rev Assoc Med Puerto Rico, 1985. **77**: p. 195-201.
39. Prata, A., *Comemoração do centenário da descoberta do Schistosoma mansoni no Brasil*. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 2008. **41**(6): p. 689-691.
40. Belleli, V., '*Les Oeufs de Bilharzia haematobia dans les poumons*'. Unione Med Egiz, 1885. **1**: p. 22-23.
41. Symmers, W.S.C., '*A note on a case of Bilharzial worms in the Pulmonary blood in a case of Bilharzial Colitis*'. Lancet, 1905. **1**: p. 22.
42. Sorour, M., '*The Pathology and Morbid Histology of Bilharzial Lesions in Various Parts of the Body*'. C R Congress Internat Médecine Tropicale et d'Hygiene, Cairo, 1928. **4**: p. 321.
43. Azmy, S. and S. Effat, *Pulmonary Arteriosclerosis of a Bilharzial Nature*. J Egypt Med Assoc, 1932. **15**: p. 87.
44. Shaw, A. and A. Ghareeb, *Pathogenesis of the pulmonary schistosomiasis in Egypt with special reference to Ayerza's disease*. J Pathol Bacteriol, 1938. **46**: p. 401-29.
45. Chaves, E., *Cor pulmonale crônico esquistossomótico. Estudo das lesões vasculares associadas à hipertensão pulmonar*. Rev. Inst. Med. Trop., 1960. **2**.

46. Chaves, E., *Pulmonary Schistosomiasis Arteritis; Morphological Study of 54 Cases with Special Reference to Hypersensitivity Reactions*. Hospital, 1964. **66**: p. 1335-1346.
47. Chaves, E., *[Plexiform lesions in chronic cor pulmonale in schistosomiasis]*. Hospital, 1965. **68**: p. 635-645.
48. Chaves, E., *[Pathology of pulmonary endarteritis obliterans in Manson's schistosomiasis]*. Ann Inst Med Trop (Lisb). 1965. **22**: p. 171-7.
49. Chaves, E., *The pathology of the arterial pulmonary vasculature in manson's schistosomiasis*. Dis Chest, 1966. **1966**(52).
50. Crosby A, J.F., Southwood M, Stewart S, Schermuly R, Butrous G, Dunne DW, Morrell NW, *Pulmonary vascular remodeling correlates with lung eggs and cytokines in murine schistosomiasis*. Am J Respir Crit Care Med, 2010. **181**: p. 279-288.
51. *Schistosomiasis*. World Health Organization. Fact sheet N°115. www.who.int/mediacentre, 2007.
52. Prata A., *Esquistossomose Mansônica*, in *Doenças Infecciosas e Parasitárias*, R. Veronessi, R. Foccacia, and R. Dietze, Editors. 1991, Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, Brasil. p. 838-55.
53. Meira, J., *Esquistossomose Mansônica*, in *Clínica de doenças tropicais e infecciosas*, D. Meira, Editor. 1991, Interlivros edições: Rio de Janeiro, Brasil. p. 401-50.
54. Marquet, S., et al., *Genetic localization of a locus controlling the intensity of infection by Schistosoma mansoni on chromosome 5q31-q33*. Nat Genet, 1996. **14**: p. 181-184.
55. Dessein, A., D. Hillaire, and N. Elwali, *Severe Hepatic fibrosis in Schistosoma mansoni infection is controlled by a major locus that is closely linked to the interferon-gamma receptor gene*. Am J Hum Genet, 1999. **65**: p. 709-721.
56. Chevillard, C., et al., *IFN-gamma polymorphisms (IFN-gamma +2109 and IFN +3810) are associated with severe hepatic fibrosis in human hepatic schistosomiasis (Schistosoma mansoni)*. J Immunol, 2003. **171**: p. 5596-5601.

57. Verjovski-Almeida, S., et al., *Transcriptome analysis of the acoelomate human parasite Schistosoma mansoni*. Nat Genet, 2003. **35**: p. 148-157.
58. Hu, W., et al., *Evolutionary and biomedical implications of a Schistosoma japonicum complementary DNA resource*. . Nat Genet, 2003. **35**: p. 139-147.
59. King, C., *Initiation and regulation of disease in schistosomiasis*, in *Schistosomiasis*, A. Mahmoud, Editor. 2001, Imperial College Press: London. p. 213-264.
60. Conceicao, M., J. Borges-Pereira, and J. Coura, *A thirty years follow-up study on Schistosomiasis mansoni in a community of Minas Gerais, Brazil*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2007. **102**: p. 1007-1009.
61. Gonçalves, E., A. Fonseca, and J. Pittella, *Frequency of schistosomiasis mansoni, of its clinicopathological forms and of the ectopic locations of the parasite in autopsies in Belo Horizonte, Brazil*. J Trop Med Hyg., 1995. **5**: p. 289-295.
62. Lapa M, D.B., Jardim C, Fernandes CJ, Dourado PM, Figueiredo M, Farias A, Tsutsui J, Terra-Filho M, Humbert M, Souza R., *Cardio-pulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis*. Circulation, 2009. **119**(11): p. 1518-1523.
63. Humbert M, K.N., Bousquet J, Souza R. , *Pulmonary hypertension: from an orphan disease to a public health problem*. Chest, 2007. **132**(2): p. 365-7.
64. Magalhaes-Filho, A., *Pulmonary lesions in mice experimentally infected with Schistosoma mansoni*. Am J Trop Med Hyg 1959. **8**: p. 527-535.
65. Pozzan, G., Souza, R., Jardim, C., Dolhnikoff, M., Mello, G., Canzian, M., Bernardi, F., Mauad, T., Grunberg, K, *Histopathological features of pulmonary vascular disease in chronic Schistosomia mansoni infection are not different from those in idiopathic pulmonary hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**: p. A443.
66. Pereira, G.J., et al., *Portopulmonary hypertension syndrome in schistosomiasis mansoni*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2002. **96**(4): p. 427-8.

67. Lapa MS, F.E., Jardim C, Martins Bdo C, Arakaki JS, Souza R., *[Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients in two reference centers in the city of Sao Paulo]*. Rev Assoc Med Bras., 2006. **52**: p. 139-143.
68. Barst RJ, R.L., McGoon MD, Caldwell EJ, Long WA, Levy PS, *Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin*. Ann Intern Med, 1994. **1994**(121): p. 6.
69. Hatz, C., et al., *A review of the literature on the use of ultrasonography in schistosomiasis with special reference to its use in field studies. 2. Schistosoma mansoni*. Acta Trop, 1992. **51**(1): p. 15-28.
70. Guyatt, G., et al., *The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure*. Can Med Assoc J, 1985. **132**: p. 919-923.
71. Costa, E., et al., *Acute Vasodilator Test in Pulmonary Arterial Hypertension: Evaluation of Two Response Criteria*. Vascular Pharmacology, 2005. **43**(3): p. 143-147.
72. Sitbon, O., et al., *Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Circulation, 2005. **111**: p. 3105-3111.
73. Galie, N., Torbicki, A., Barst, R., Darteville, P., Haworth, S., Higenbottam, T., Olschewski, H., Peacock, A., Pietra, G., Rubin, L.J., Simonneau, G., Priori, S.G., Garcia, M.A., Blanc, J.J., Budaj, A., Cowie, M., Dean, V., Deckers, J., Burgos, E.F., Lekakis, J., Lindahl, B., Mazzotta, G., McGregor, K., Morais, J., Oto, A., Smiseth, O.A., Barbera, J.A., Gibbs, S., Hoeper, M., Humbert, M., Naeije, R., and Pepke-Zaba, J., *Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2004. **25**(24): p. 2243-78.
74. Jing, Z.C., Xu, X.Q., Han, Z.Y., Wu, Y., Deng, K.W., Wang, H., Wang, Z.W., Cheng, X.S., Xu, B., Hu, S.S., Hui, R.T., Yang, Y.J., *Registry and survival study in chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension*. Chest, 2007. **132**(2): p. 373-9.

75. Humbert, M., Sitbon, O., Chaouat, A., Bertocchi, M., Habib, G., Gressin, V., Yaici, A., Weitzenblum, E., Cordier, J.F., Chabot, F., Dromer, C., Pison, C., Reynaud-Gaubert, M., Haloun, A., Laurent, M., Hachulla, E., Simonneau, G., *Pulmonary Arterial Hypertension in France : Results from a National Registry*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **173**: p. 1023-1030.
76. Igreja RP, M.J., Goncalves MM, Barreto MM, Peralta JM, *Schistosoma mansoni-related morbidity in a low-prevalence area of Brazil: a comparison between egg excretors and seropositive non-excretors*. Ann Trop Med Parasitol 2007. **101**(7): p. 575-84.
77. Snow, J.L. and S.M. Kawut, *Surrogate end points in pulmonary arterial hypertension: assessing the response to therapy*. Clin Chest Med, 2007. **28**(1): p. 75-89.
78. Cavalcanti, I.D., et al., *Pulmonary hypertension in schistosomiasis*. Br Heart J., 1962. **24**: p. 363-71.
79. Guimaraes, A., *[Present state of knowledge of cardiopulmonary involvement in schistosomiasis mansoni]*. Arq Bras Cardiol, 1982. **38**(4): p. 301-9.
80. de Cleve, R., Herman, P., Pugliese, V., Zilberstein, B., Saad, W.A., Rodrigues, J.J., Laudanna, A.A., *Prevalence of pulmonary hypertension in patients with hepatosplenic Mansonic schistosomiasis--prospective study*. Hepatology, 2003. **50**(54): p. 2028-2030.
81. Vargas, F.S., Checchi, H., Pereira Barreto, A.C., Bellotti, G., Romeiro Neto, M., Pileggi, F., *[Hemodynamic changes in schistosomiasis mansoni]*. Arq Bras Cardiol, 1981. **37**(6): p. 443-9.
82. Hoeper, M.M., Barbera, J.A., Channick, R.N., Hassoun, P.M., Lang, I.M., Manes, A., Martinez, F.J., Naeije, R., Olschewski, H., Pepke-Zaba, J., Redfield, M.M., Robbins, I.M., Souza, R., Torbicki, A., McGoon, M., *Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(Suppl): p. 85-96.
83. Le Pavec, J., Souza, R., Herve, P., Lebrec, D., Savale, L., Tcherakian, C., Jais, X., Yaici, A., Humbert, M., Simonneau, G., Sitbon, O.,

- Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors.* . Am J Respir Crit Care Med, 2008. **178**(6).
84. Hadengue A, B.M., Lebrec D, Benhamou JP, *Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics.* Gastroenterology, 1991. **100**: p. 520-8.
 85. Zhou, Y.G., Yang, Z., Li, D.J., *[The experimental study on pathological changes of pulmonary tissues in portal hypertensive rabbits with schistosomal cirrhosis]*. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 2005. **43**(9): p. 587-90.
 86. Humbert, M., Simonneau, G, *Survival in patients with idiopathic, familial and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era.* Eur Respir J, 2009. **34**(Suppl 53): p. 700S Abstract.
 87. Loureiro, R., Mendes, A., Bandeira, A., Cartaxo, H., and Sa, D., *Oral sildenafil improves functional status and cardiopulmonary hemodynamics in patients with severe pulmonary hypertension secondary to chronic pulmonary schistosomiasis: a cardiac magnetic resonance study.* American Heart Association International Meeting, 2004: p. 2569.
 88. Richter, J., *Evolution of schistosomiasis-induced pathology after therapy and interruption of exposure to schistosomes: a review of ultrasonographic studies.* Acta Trop, 2000. **77**(1): p. 111-31.
 89. Bouree, P., Piveteau, J., Gerbal, J.L., Halpen, G, *[Pulmonary arterial hypertension due to bilharziasis. Apropos of a case due to Schistosoma haematobium having been cured by praziquantel]*. Bull Soc Pathol Exot, 1990. **83**(1): p. 66-71.