

Marcos Vinicius Fernandes Garcia

Desfechos em pacientes com hipertensão arterial pulmonar descompensada admitidos em unidade de terapia intensiva

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

Orientador: Prof. Dr. Pedro Caruso
Coorientador: Prof. Dr. Rogério Souza

São Paulo
2022

Marcos Vinicius Fernandes Garcia

Desfechos em pacientes com hipertensão arterial pulmonar descompensada admitidos em unidade de terapia intensiva

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

Orientador: Prof. Dr. Pedro Caruso
Coorientador: Prof. Dr. Rogério Souza

São Paulo
2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Garcia, Marcos Vinicius Fernandes
Desfechos em pacientes com hipertensão arterial
pulmonar descompensada admitidos em unidade de
terapia intensiva / Marcos Vinicius Fernandes
Garcia. -- São Paulo, 2022.
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Pneumologia.
Orientador: Pedro Caruso.
Coorientador: Rogério Souza.

Descritores: 1.Unidade de terapia intensiva
2.Escore de disfunção orgânica 3.Hipertensão
pulmonar 4.Hipertensão arterial pulmonar
5.Insuficiência cardíaca

USP/FM/DBD-229/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

À minha família, que acreditou em mim em todos os momentos para que eu realizasse este sonho.

A minha mãe, Suzete, médica, exemplo de ética e determinação que moldou o profissional que sou hoje.

Ao meu pai, José Leonardo, dedicado a família e sempre companheiro.

Ao meu irmão Marco, que junto comigo trilha o árduo caminho da pesquisa e ensino.

À Wilson Real, pelo suporte, paciência e estímulo para esta longa jornada.

Aos pacientes críticos que cuidamos nas Unidades de Terapia Intensiva e suas famílias, motivo de tudo isso existir e estímulo para nos aprimorarmos.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Pedro Caruso, médico e gestor que sempre admirei, por fazer a medicina que acredito, com retidão e honesta com o paciente e com o sistema de saúde. Obrigado pelos valiosos ensinamentos, pela confiança, paciência e amizade.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Rogério Souza, com sua imbatível didática, um modelo de professor e pesquisador, obrigado pela sua contribuição direta e valiosa para este projeto.

À banca de qualificação, Prof. Dr Antônio Paulo Nassar, Profa. Dra. Juliana Ferreira e Prof. Dr. Carlos Jardim pelas sugestões enriquecedoras para este trabalho.

À Profa. Dra. Carmem Barbas, Prof. Dr. Marcelo Amato, Prof. Dr. Eduardo Leite e Prof. Dr. Carlos Carvalho, pelos ensinamentos durante meu treinamento no InCor.

À equipe médica da UTI Respiratória, pela amizade e apoio constante.

Ao prestigioso Instituto do Coração, centro de excelência da medicina brasileira, onde iniciei minha vida profissional. InCor que admiro desde criança, obrigado por ter cuidado de minha avó Marilza César Fernandes (*in memoriam*).

Ao complexo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, orgulho do Estado de São Paulo e do Brasil, onde sempre quis estar um dia, obrigado por tudo.

Aos colegas e preceptores da Cleveland Clinic Foundation e Fairview Hospital, pelo suporte e estímulo para concluir a jornada do doutorado.

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas da USP; Vânia M.B.O. Funaro, et al. 3ª ed. São Paulo: SIBi/USP, 2016.

A abreviatura dos títulos dos periódicos está de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	
LISTA DE FIGURAS	
LISTA DE TABELAS	
RESUMO	
ABSTRACT	
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Definição e classificação da hipertensão pulmonar.....	2
1.2 Hipertensão arterial pulmonar.....	3
1.3 Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.....	5
1.4 Hipertensão pulmonar descompensada.....	6
1.4.1 Definição, causas e fisiopatologia.....	6
1.4.2 Manejo da HP descompensada na UTI.....	8
1.4.3 Monitorização do paciente com HP descompensada na UTI.....	10
1.5 Prognóstico do paciente com HP descompensada.....	10
1.6 Estratificação de risco em hipertensão arterial pulmonar.....	12
1.7 Escores para predição de gravidade e mortalidade na UTI.....	14
1.8 Justificativa do estudo.....	15
2. HIPÓTESE.....	16
3. OBJETIVOS.....	18
4. MÉTODOS.....	20
4.1 Delineamento do estudo.....	21
4.2 Aspectos éticos.....	21
4.3 Pacientes.....	21
4.3.1 Critérios de inclusão.....	22
4.3.2 Critérios de exclusão.....	23
4.4 Coleta de dados.....	23
4.4.1 Dados dos pacientes.....	23
4.5. Manejo da HP descompensada na UTI.....	24
4.6 Análise estatística.....	25
5. RESULTADOS.....	29
5.1 Características dos pacientes incluídos e fluxograma do estudo.....	30

5.2 Características dos pacientes na admissão em UTI e durante estadia em UTI.....	32
5.3 Mortalidade em UTI e mortalidade hospitalar.....	34
5.4 Análise de sensibilidade.....	35
5.5 Modelo de árvore de decisão para prever mortalidade hospitalar.....	35
5.6 Avaliação das variáveis durante a primeira semana de UTI.....	36
5.7 Mortalidade em 28 dias.....	39
6. DISCUSSÃO.....	41
6.1 População do estudo.....	42
6.2 Mortalidade em UTI e hospitalar.....	42
6.3 Escore SOFA.....	45
6.4 Árvore de decisão.....	46
6.5 Variáveis laboratoriais durante a primeira semana de UTI	47
6.5.1 Valor prognóstico do BNP seriado.....	47
6.5.2 Valor prognóstico do lactato arterial seriado.....	48
6.5.3 Valor prognóstico da saturação venosa central de oxigênio seriada...	49
6.6 Relevância do estudo.....	51
6.7 Limitações do estudo.....	52
7. CONCLUSÃO.....	54
8. ANEXOS.....	56
8.1 Aprovação do comitê de ética em pesquisa.....	57
8.2 Ficha de coleta de dados.....	60
8.3 Publicação de pôster em congressos internacionais.....	61
8.4 Artigos científicos publicados.....	64
8.4.1 Publicação do artigo original da tese.....	64
8.4.2 Outras publicações relacionadas à tese.....	65
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	66

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

HP	Hipertensão pulmonar
WU	Unidades Wood
PAPm	Pressão média da artéria pulmonar
RVP	Resistência vascular pulmonar
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
HPTEC	Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (<i>Human immunodeficiency virus</i>)
FE	Fração de ejeção
CCD	Cateterismo cardíaco direito
POAP	Pressão de oclusão da artéria pulmonar
InCor	Instituto do Coração
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
PDE5	Inibidor da fosfodiesterase tipo 5
ERA	Antagonista do receptor da endotelina
TEP	Tromboembolismo pulmonar agudo
IC	Insuficiência cardíaca
TC	Tomografia computadorizada
RM	Ressonância magnética
UTI	Unidade de terapia intensiva
VD	Ventrículo direito
DC	Débito cardíaco
VE	Ventrículo esquerdo
PAM	Pressão arterial média
AD	Átrio direito
PCA	Análogos de prostaciclina
NO	Óxido nítrico
BCC	Bloqueador de canal de cálcio
ECMO	Oxigenação por membrana extracorpórea

SpO ₂	Saturação periférica de O ₂
SvcO ₂	Saturação venosa central de oxigênio
BNP	Peptídeo natriurético cerebral do tipo-B
HD	Hemodiálise
DVA	Drogas vasoativas
VM	Ventilação mecânica
NYHA	Classificação funcional pela <i>New York Heart Association</i>
APACHE	Sistema de classificação de fisiologia aguda e doenças crônicas (<i>Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System</i>)
ESC/ERS	Sociedade europeia de cardiologia / Sociedade europeia de doenças respiratórias (<i>European Society of Cardiology / European Respiratory Society</i>)
SOFA	Escore de avaliação de disfunção aguda sequencial (<i>sequential organ failure assessment</i>)
Cappesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP
CAAE	Certificado de aprovação de apreciação ética
CID	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
SAPS 3	Escore de fisiologia aguda simplificada (<i>simplified acute physiology score</i>) versão 3
FC	Frequência cardíaca
mcg	Microgramas
kg	Quilograma
min	Minuto
SPSS	Pacote estatístico para as ciências sociais (<i>statistical package for the social sciences</i>)
STROBE	Declaração para o fortalecimento de relatórios de estudos observacionais em epidemiologia (<i>strengthening the reporting of observational studies in epidemiology statement</i>)
OR	Razão de chances (<i>odds ratio</i>)

IC95%	Intervalo de confiança de 95%
ROC	Curva característica de operação do receptor (<i>receiver operator curve</i>)
AUC	Área sob a curva
DTC	Doença do tecido conectivo
ADHERE	Registro nacional de insuficiência cardíaca aguda descompensada (<i>Acute decompensated heart failure national registry</i>)
pg	picogramas
ml	mililitros
IABP-SHOCK II	Estudo suporte de balão intra-aórtico em infarto do miocárdio complicado com choque cardiogênico (<i>Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock</i>)
mmol/L	milimol por litro
HR	Razão de risco (<i>Hazard ratio</i>)
SvO ₂	Saturação venosa mista de oxigênio
EGDT	Estudo de terapia direcionada a metas iniciais (<i>Early Goal Directed Therapy</i>)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Recomendações para manejo da HP na UTI.....	24
Figura 2. Modelo causal com gráfico acíclico sendo a estratificação de risco da HP a exposição.....	26
Figura 3. Modelo causal com gráfico acíclico sendo o SOFA a exposição.....	26
Figura 4. Fluxograma dos participantes do estudo.....	30
Figura 5. Modelo de árvore de decisão para mortalidade hospitalar.....	35
Figura 6. Curva ROC do modelo de árvore de decisão.....	36
Figura 7. Gráfico <i>boxplot</i> do SOFA diário desde a admissão até o terceiro dia de UTI conforme a mortalidade hospitalar	37
Figura 8. Gráfico <i>boxplot</i> da saturação venosa central de oxigênio durante a primeira semana na UTI conforme a mortalidade hospitalar.....	38
Figura 9. Gráfico <i>boxplot</i> do peptídeo natriurético cerebral durante a primeira semana na UTI conforme a mortalidade hospitalar.....	38
Figura 10. Gráfico <i>boxplot</i> do lactato arterial ao longo da primeira semana de estadia na UTI conforme a mortalidade hospitalar.....	39
Figura 11. Mortalidade em 28 dias considerando todos os pacientes do estudo.....	39
Figura 12. Mortalidade em 28 dias para o grupo de HP alto risco versus HP de risco intermediário ou baixo.....	40
Figura 13. Mortalidade em 28 dias para o grupo SOFA ≥ 8 versus < 8	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Atuais classificações e subtipos de hipertensão pulmonar.....	2
Tabela 2. Causas de descompensação da HP na Unidade de Terapia Intensiva.....	6
Tabela 3. Preditores de mortalidade em pacientes hospitalizados com HP descompensada.....	11
Tabela 4. Estratificação de risco na hipertensão arterial pulmonar pelo <i>guideline</i> da ESC/ERS.....	14
Tabela 5. Escore SOFA.....	14
Tabela 6. Características dos pacientes antes da admissão na UTI.....	31
Tabela 7. Características dos pacientes na admissão na UTI e durante a permanência na UTI.....	33
Tabela 8. Mortalidade estratificada por cenário clínico.....	32
Tabela 9. Estudos que avaliaram mortalidade em HP descompensada e preditores de mortalidade reportados.....	44

RESUMO

Garcia MVF. *Desfechos em pacientes com hipertensão arterial pulmonar descompensada admitidos em unidade de terapia intensiva* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: A mortalidade por descompensação aguda de hipertensão arterial pulmonar (HAP) e hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) na unidade de terapia intensiva (UTI) é alta. Pouco se sabe sobre os determinantes prognósticos dessas condições. **Objetivo:** Testar a hipótese de que a gravidade da hipertensão pulmonar (HP) avaliada por uma versão simplificada da estratificação de risco da Sociedade Europeia de Cardiologia e Sociedade Respiratória Europeia (ESC/ERS), e a gravidade da disfunção orgânica na admissão à UTI, medida pelo escore de avaliação sequencial de falência de órgãos (SOFA) estão associados à mortalidade hospitalar em pacientes descompensados com HAP e HPTEC. O segundo objetivo foi explorar variáveis clínicas e laboratoriais na primeira semana de internação na UTI. **Métodos:** Este é um estudo de coorte multicêntrico retrospectivo. Incluímos todos os pacientes adultos com HAP ou HPTEC descompensados, com admissão não planejada na UTI entre 2014 e 2019. Aplicamos gráficos acíclicos direcionados para identificar fatores de confusão e modelos de regressão logística multivariada para identificar se a classificação de estratificação de risco e SOFA estavam associados à mortalidade hospitalar. Um modelo preditivo foi elaborado usando um algoritmo de árvores de decisão, baseado na estratificação de risco ERS/ESC e SOFA. O modelo preditivo foi avaliado pela técnica de validação cruzada de 10 vezes para treinamento e teste do modelo. **Resultados:** 73 pacientes foram incluídos. A mortalidade hospitalar foi 41,1%. A estratificação de alto risco ESC/ERS (OR ajustado 95,52, IC95% 4,45 - 2049,38) e SOFA (OR ajustado 1,77, IC95% 1,32 - 2,38) foram associados à mortalidade hospitalar e os resultados permanecerem os mesmos após análise de sensibilidade. A árvore de decisão baseada na estratificação de risco da HP e SOFA produz grupos com mortalidade hospitalar entre de 8,1% e 100%. Os não sobreviventes apresentaram menor saturação venosa central de oxigênio, maior lactato e maior peptídeo natriurético cerebral no final da primeira semana de UTI quando

comparado aos sobreviventes. **Conclusões:** A versão simplificada da estratificação de risco ESC/ERS e o SOFA estão associados à mortalidade hospitalar de pacientes admitidos com HP descompensada. Essas variáveis combinadas em uma árvore de decisão produzem quatro grupos com diferentes mortalidades hospitalares.

Descritores: Unidade de terapia intensiva; Escores de disfunção orgânica; Hipertensão pulmonar; Hipertensão arterial pulmonar; Insuficiência cardíaca.

ABSTRACT

Garcia MVF. *Outcomes in patients with decompensated pulmonary arterial hypertension admitted to the intensive care unit* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Introduction: Mortality in acute decompensation of pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in the intensive care unit (ICU) is elevated. Little is known about the prognostic determinants of these conditions. **Objective:** To test the hypothesis that pulmonary hypertension (PH) severity, measured by a simplified version of the European Society of Cardiology and European Respiratory Society (ESC/ERS) risk assessment tool, and the severity of organ dysfunction upon ICU admission, measured by sequential organ failure assessment score (SOFA) were associated with in-hospital mortality in patients with decompensated PAH and CTEPH. The second aim was to explore clinical and laboratory variables during the first week of ICU stay. **Methods:** This is a multicenter retrospective cohort study. We included all adult patients with decompensated PAH or CTEPH with unplanned ICU admission between 2014 and 2019. We applied directed acyclic graphs to identify confounders and then performed multivariate logistic regression models to identify if risk assessment classification and SOFA were associated with in-hospital mortality. A predictive model was formulated using a decision trees algorithm, based on the risk assessment and SOFA variables. The predictive model was evaluated using the 10-fold cross validation technique for model training and testing. **Results:** 73 patients were included. In-hospital mortality was 41.1%. ESC/ERS high-risk assessment (adjusted OR 95.52, CI95% 4.45 - 2049,38) and SOFA (adjusted OR 1.80, CI95% 1.32 – 2.38) were associated with in-hospital mortality, and the results remained the same after sensitivity analysis. The decision tree based on risk assessment and SOFA yields groups with in-hospital mortality varying from 8.1% to 100%. Nonsurvivors had lower central venous oxygen saturation, higher lactate and higher brain natriuretic peptide at the end of first ICU week when compared to survivors. **Conclusions:** A simplified version of ESC/ERS risk assessment and SOFA are associated with in-hospital mortality of patients admitted with decompensated PH. These

variables combined in a decision tree yield four groups with different in-hospital mortalities.

Descriptors: Intensive care units; Organ dysfunction scores; Pulmonary hypertension; Pulmonary arterial hypertension; Heart failure.

1 INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 Definição e classificação da hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar (HP) é um distúrbio cardiopulmonar caracterizado por pressão arterial pulmonar elevada (pressão arterial pulmonar média – PAPm ≥ 20 mmHg em repouso) associado a resistência vascular pulmonar – RVP ≥ 3 unidades Wood (WU) (1).

A HP tem diferentes causas, e é classificada em cinco grupos com base na etiologia e mecanismos fisiopatológicos predominantes, conforme demonstrado na tabela 1: grupo 1, hipertensão arterial pulmonar (HAP); grupo 2 - HP causada por doença cardíaca esquerda; grupo 3 - HP causada por doença pulmonar crônica e/ou hipoxemia, grupo 4 - HP por obstruções da artéria pulmonar (Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica - HPTEC) e grupo 5 - HP causada por mecanismos multifatoriais diversos

Tabela 1. Atuais classificações e subtipos de hipertensão pulmonar – adaptado de Simonneau et al (1).

Classificações e subtipos de hipertensão pulmonar
1. Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) <ul style="list-style-type: none"> 1.1 HAP idiopática 1.2 HAP hereditária 1.3 Induzida por toxinas/drogas 1.4 Associada a condições específicas <ul style="list-style-type: none"> Doenças do tecido conectivo HIV Hipertensão portal Cardiopatias congênitas Esquistossomose 1.5 Pacientes com resposta aos bloqueadores de canal de cálcio 1.6 Doença pulmonar venooclusiva ou hemangiomas capilar pulmonar 1.7 Hipertensão pulmonar persistente do recém nascido
2. Hipertensão pulmonar causada por presença de doença cardíaca esquerda <ul style="list-style-type: none"> Insuficiência cardíaca (com FE preservada ou reduzida)

Doença cardíaca valvar Cardiopatias congênitas ou adquiridas levando a HP pós-capilar
3. Hipertensão Pulmonar causada por doença pulmonar e/ou hipóxia Doença pulmonar obstrutiva ou restritiva Outras doenças pulmonares com distúrbio misto Hipóxia porém sem presença de doença estrutural do pulmão
4. Hipertensão Pulmonar por presença de obstrução da artéria pulmonar Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica Outras obstruções de artéria pulmonar
5. Hipertensão pulmonar por mecanismos multifatoriais: histiocitose X, neurofibromatose e sarcoidose; doenças hematológicas: anemia hemolítica crônica ou doenças mieloproliferativas; mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica

Legenda: HP = hipertensão pulmonar; HAP = hipertensão arterial pulmonar; HIV = vírus da imunodeficiência humana; FE= fração de ejeção.

1.2 Hipertensão arterial pulmonar

A HAP (grupo 1) é uma doença das pequenas artérias da vasculatura pulmonar, caracterizada por vasoconstrição, proliferação celular, fibrose e microtrombose das artérias pulmonares. Os achados patológicos incluem hiperplasia e hipertrofia das três camadas da parede vascular (íntima, média, adventícia) das arteríolas musculares pulmonares. Além disso, pode ser observada fibrose e trombos *in situ* das pequenas artérias pulmonares e arteríolas (lesões plexiformes) (2).

O diagnóstico de HAP é confirmado por cateterismo cardíaco das câmaras direitas (CCD). PAPm maior ou igual a 20 mmHg quando associado a pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) menor ou igual a 15 mmHg e RVP maior ou igual a 3 WU em repouso caracterizam HAP (1).

Os padrões hemodinâmicos são descritos pela medida da pressão POAP e da RVP. POAP normal ou seja menor ou igual a 15 mmHg e RVP aumentada (maior ou igual a 3 WU) sugere padrão pré-capilar. Na presença de POAP aumentada (maior que 15 mmHg) e resistência vascular pulmonar normal (menor que 3 WU), sugere padrão hemodinâmico pós-capilar (origem da HP nas câmaras cardíacas esquerdas).

O padrão pós-capilar com componente pré-capilar associado é definido pela POAP elevada (maior que 15 mmHg) e RVP elevada (maior ou igual a 3 WU), o que sugere componente arterial pulmonar associado ao doença estrutural das câmaras cardíacas esquerdas (1).

HAP, dessa forma é caracterizada pela presença de hipertensão pulmonar com padrão pré-capilar quando excluídas outras causas pulmonares, cardíacas e tromboembólicas.

HAP é uma doença rara, com prevalência estimada de 15-26 casos por milhão de habitantes (3, 4).

O curso da doença é crônico e progressivo, levando à insuficiência ventricular direita com o tempo (5). Se não tratada, a HAP é progressiva e fatal. Os dados do Registro REVEAL – *Registry to evaluate early and long-term PAH Disease Management* revelam que, após o diagnóstico, os pacientes com HAP apresentam taxa de sobrevida em um ano de 85%, em três anos de 68%, em cinco anos de 57% e sobrevida em sete anos de 49% (6).

Na casuística brasileira do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) em um total de 178 pacientes com HAP, cuja idade média era de 46 anos, 45,5% dos pacientes apresentavam CF III-IV, usando principalmente monoterapia com inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) (66%), antagonistas do receptor da endotelina (ERA) (27%) ou uma combinação de ambos (5%). Para o grupo com HAP como um todo, a taxa de sobrevida estimada 3 anos após o diagnóstico foi de 73,9% (7). Importante destacar que essa coorte de nosso serviço data de um período de ampla falta de recursos e pouca disponibilidade de terapias específicas para HP.

1.3 Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica

Após um tromboembolismo pulmonar agudo (TEP), uma minoria dos pacientes pode desenvolver obstrução vascular pulmonar pós-embólica sintomática. A ausência de resposta a anticoagulação na presença de hipertensão pulmonar caracteriza a HPTEC (5).

A incidência exata de HPTEC é desconhecida, mas algumas séries sugerem que ocorre em 0,5 a 9,0% dos sobreviventes de TEP e em mais de 10% daqueles com embolia pulmonar recorrente (8, 9).

A idade média dos pacientes no diagnóstico de HPTEC é de 63 anos e ambos os sexos são igualmente afetados. Os sinais e sintomas clínicos são inespecíficos ou ausentes no início da HPTEC, com sinais de insuficiência cardíaca (IC) direita se tornando evidentes apenas na doença avançada (10).

Assim, o diagnóstico precoce permanece um desafio. Quando presentes, os sintomas clínicos da HPTEC podem se assemelhar aos do TEP agudo ou da HAP (11).

O diagnóstico de HPTEC é baseado em achados obtidos após pelo menos 3 meses de anticoagulação eficaz, a fim de discriminar esta condição de TEP "subagudo". Os achados são PAPm ≥ 20 mmHg com POAP ≤ 15 mmHg, defeitos de perfusão na cintilografia pulmonar e sinais diagnósticos específicos para HPTEC vistos por angiografia por TC com múltiplos detectores, imagem por RM ou cineangiocoroniografia pulmonar, como estenoses em forma de anel, teias/fendas e oclusões totais crônicas (5, 11, 12).

A tromboendarectomia pulmonar é a única terapia definitiva para HPTEC (13).

A terapia medicamentosa não é curativa e seus efeitos são modestos; portanto, é indicado em apenas algumas situações como não operabilidade por motivos clínicos ou técnicos ou recusa do paciente em fazer a cirurgia(14).

A HPTEC pode ser classificada do ponto de vista hemodinâmico como pré-capilar, portanto devido a uma elevação primária da pressão apenas no sistema arterial pulmonar (1).

A HAP e a HPTEC são doenças raras, graves e progressivas, caracterizadas pelo envolvimento pré-capilar e ambas podem ser clinicamente e funcionalmente indistinguíveis (15).

1.4 Hipertensão pulmonar descompensada

1.4.1 Definição, causas e fisiopatologia

Os pacientes com HAP e HPTEC podem apresentar uma descompensação clínica aguda da HP devido a razões como infecções, hipervolemia, gravidez, não adesão ao tratamento, arritmias ou progressão da doença apesar da terapia adequada, conforme detalhado na tabela 2 (16-19).

Tabela 2. Causas de descompensação da HP na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) – adaptado de Jentzer 2016 (20)

Causas de descompensação da HP na UTI
<p>Deterioração aguda da HP de base</p> <ul style="list-style-type: none"> - Progressão da doença de base - Hipervolemia ou não aderência aos diuréticos - Insuficiência renal aguda e/ou hipovolemia - Arritmias - Não aderência ao tratamento direcionado para HP - Infecção - Síndrome coronariana aguda / isquemia miocárdica - Situações de alta demanda metabólica (gestação, puerpério, cirurgia) - Derrame pericárdico ou tamponamento
<p>Piora da hipoxemia ou alterações de ventilação/perfusão</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pneumonia - Atelectasia - Congestão pulmonar - Pneumotórax - Derrame pleural - Shunt direita-esquerda - Embolia pulmonar

Legenda: HP = hipertensão pulmonar; UTI = unidade de terapia intensiva.

Em pacientes com HP, a pós-carga cronicamente aumentada leva a um aumento da PAPm e, pelo menos inicialmente, hipertrofia do concêntrica do ventrículo direito (VD), através da qual a função cardíaca é mantida (21).

Conforme a doença progride, ocorre dilatação do VD, junto com a deterioração na função sistólica, aumento do volume diastólico final, piora da regurgitação tricúspide e diminuição do débito cardíaco (DC). Isso leva ao comprometimento do ventrículo esquerdo (VE) quanto ao enchimento e disfunção de VE, resultando em uma queda na pressão arterial média (PAM), diminuição da perfusão coronária e isquemia miocárdica, prejudicando ainda mais o desempenho do VD (21).

Fibrose do VD e a remodelação cardíaca, também levam ao comprometimento da função diastólica e aumento da pressão diastólica final. Isso resulta em aumento da pressão de átrio direito (AD) junto com a sintomas clínicos de congestão sistêmica. Os processos patológicos que resultam (ou ocorrem durante) a transição de HP compensada para descompensada são complexos e ainda não completamente elucidados (22).

A HP descompensada é caracterizada clinicamente pela falência do VD levando à insuficiência cardíaca e é a causa mais comum de morte em pacientes com HP (23). No entanto, não existe uma definição universalmente aceita de falência do VD. Clinicamente, a insuficiência do VD pode ser caracterizada por um débito cardíaco reduzido ou inadequado (índice cardíaco $<2,5$ L/min/m²) e uma elevação na pressão de enchimento do VD (pressão do AD > 8 mm Hg) associado a sinais clínicos de baixo débito e congestão sistêmica (24, 25).

Embora qualquer forma de HP possa resultar em HP descompensada, o quadro típico com baixo DC e pressões elevadas de enchimento do VD é normalmente observado em pacientes com HAP ou HPTEC, ou seja, grupos 1 e 4 de acordo com a classificação.

1.4.2 Manejo da HP descompensada na UTI

Dada a complexidade do quadro clínico de descompensação e difícil manejo com frequente necessidade de monitorização invasiva, estes pacientes devem ser tratados na UTI visando tratamento do motivo específico da descompensação, uso de medicamentos inotrópicos e vasopressores, balanço hídrico negativo e uso de terapias avançadas de suporte à vida (24, 26-28).

Se a HP descompensada se manifesta com redução de DC e hipotensão, o uso de agentes inotrópicos e / ou vasopressores é frequentemente indicado. O aumento do DC com inotrópicos causa uma melhora na hipotensão e, particularmente em pacientes com baixa resistência vascular sistêmica, drogas vasopressoras também são usadas para garantir pressão de perfusão adequada aos órgãos e às artérias coronárias (29).

O balanço de fluidos adequado no paciente com HP é uma tarefa crucial. Tanto a hipovolemia quanto a hipervolemia podem ter efeitos negativos na função cardíaca e, portanto, na pressão arterial e perfusão dos órgãos (24). O quadro mais comum é de sobrecarga de fluidos, que leva ao aumento da tensão da parede do VD e à compressão do VE pelo VD. A descompressão do VD por redução volumétrica pode levar à melhora da função do VD, melhor enchimento do VE, melhor perfusão coronariana e aumento do DC (29, 30).

A remoção de fluido deve ser realizada sob monitoramento cuidadoso, pois pode resultar na deterioração da PAM, perfusão tecidual e da função cardíaca. De uma forma geral, as pressões de AD devem ser mantidas entre 8-12 mmHg para otimizar o DC, às custas de diuréticos endovenosos ou hemofiltração em casos selecionados (31).

A redução da pós-carga do VD é um fator crítico no tratamento da HP descompensada. Terapias direcionadas para HP, ou seja, análogos de prostaciclina (PCA), ERA e inibidores da PDE5 são opções úteis em diversos casos em embora seu uso nunca tenha sido estudado sistematicamente nesses pacientes descompensados (29).

Epoprostenol e treprostinil foram estudados como possibilidade terapêutica para pacientes com HP quando em combinação com um agente

inotrópico, como a dobutamina para prevenir hipotensão. Porém o papel dessas medicações no paciente descompensado permanece incerto (32). Vasodilatadores inalados, como óxido nítrico (NO) ou iloprost, são menos eficazes e são alternativa para pacientes que não toleram via intravenosa (33).

Vasodilatadores não específicos, como bloqueadores de canal de cálcio (BCC) não foram avaliados no cenário de HP descompensada. A terapia anterior com BCC não deve ser descontinuada em pacientes com HAP descompensada e vasorreatividade positiva documentada durante CCD (29).

Com base em dados atuais e crescente experiência clínica com terapia de combinação tripla (PCA, ERA e PDE5-I) em pacientes com HP de alto risco, a recomendação para terapia tripla como combinação inicial parece ser interessante para pacientes que se apresentam com HP descompensada como sua manifestação inicial da doença, porém ainda faltam estudos que suportem tomada de decisão nesse cenário (34).

Em pacientes que já estão recebendo terapia para HP quando admitidos em na UTI, o sucesso terapêutico depende essencialmente de medidas de suporte, reversão das disfunções orgânica e tratamento de fatores desencadeantes (24, 26).

Na presença de um tratamento clínico apropriado e um paciente que esteja refratário e progredindo com disfunção orgânica, devemos considerar uso de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e transplante de pulmão, desde que esta pareça ser uma abordagem sólida e promissora no contexto clínico individual (24, 26, 29).

A decisão de usar suporte de vida extracorpóreo para tratar pacientes com HP descompensada deve ser feita caso a caso. O uso mais bem estabelecido para esta técnica é uma ponte para o transplante, principalmente no que é conhecido como o conceito de "ECMO acordado", ou seja, no paciente não intubado, respirando espontaneamente. Em casos individuais, "ECMO acordado" pode ser usado para facilitar a recuperação (ponte para recuperação), quando um trigger de descompensação é considerado tratável. A identificação precoce de pacientes que podem precisar de terapia com ECMO ou transplante pulmonar é crítica, para que a intubação possa ser evitada e os pacientes

possam ser prontamente transferido para um centro apropriado caso exista o recurso (29, 35).

1.4.3 Monitorização do paciente com HP descompensada na UTI

A redução do DC que é vista nos pacientes com HP descompensada leva a um estado de hipoperfusão tecidual e, portanto, risco de falência orgânica. Com base na literatura, a detecção das disfunções deve ser precoce e focada nos principais órgãos-alvo (24, 26, 29, 36).

- Função renal: diurese, balanço hídrico, uréia e creatinina séricas juntamente com eletrólitos

- Função hepática: transaminases e bilirrubinas

- Oxigenação e perfusão tecidual: saturação periférica de O₂ (SpO₂), lactato arterial, a saturação venosa central de oxigênio (SvcO₂) e hemoglobina

- Função cardíaca: eletrocardiograma, troponina, BNP, medidas seriadas de PAM, pressão venosa central e possivelmente ecocardiografia beira-leito para avaliar o VD.

- Função neurológica: déficits focais e nível de consciência

Pacientes com HP descompensada nunca foram incluídos em ensaios clínicos controlados e randomizados e poucas publicações abordaram especificamente essa população de pacientes.

1.5 Prognóstico do paciente com HP descompensada

Estudos clínicos sugerem um importante impacto da descompensação aguda da hipertensão pulmonar no prognóstico a curto prazo. A mortalidade hospitalar varia de 14% a 48% a depender da população estudada (16-19, 37)

Essa grande variabilidade na mortalidade deve-se principalmente à heterogeneidade da população estudada, em termos de gravidade na admissão, doença de base (grupo de HP) e forma de reportar os desfechos.

Os fatores prognósticos para mortalidade hospitalar identificados até o momento refletem de uma forma geral a falência de múltiplos órgãos induzida

pela insuficiência cardíaca. A presença de disfunção renal e uso de terapia invasivas como hemodiálise (HD), drogas vasoativas (DVA) e ventilação mecânica (VM) estão frequentemente associadas a um mau prognóstico, conforme a tabela 3 (16, 18, 19, 38, 39).

Não existem até o momento estudos ou formas de identificar precocemente pacientes com pior prognóstico a fim de antecipar a ocorrência de doença clinicamente refratária, para a qual grandes avanços foram desenvolvidos nos últimos anos, como suporte extracorpóreo combinado com transplante urgente. Por outro lado, também não dispomos de estudos que apoiem a limitação de cuidados invasivos a fim de evitar tratamentos fúteis e dolorosos.

Tabela 3: Preditores de mortalidade em pacientes hospitalizados com HP descompensada (16, 18, 19, 38, 39).

Preditores de mortalidade em pacientes hospitalizados com HP
<p>Características da doença de base</p> <ul style="list-style-type: none"> - HP secundária a doença do tecido conectivo - Classe funcional NYHA - Uso crônico de prostanóides - Índice de comorbidades de Charlson
<p>Características na admissão na UTI</p> <ul style="list-style-type: none"> - Perfil hemodinâmico “seco e frio” / Hipotensão - Taquipneia ou insuficiência respiratória - Infecção durante a hospitalização
<p>Alterações dos exames laboratoriais</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hiponatremia - Creatinina elevada ou queda da taxa de filtração glomerular - BNP elevado - Proteína C-reativa elevada
<p>Severidade dos escores de gravidade APACHE II e SAPS II</p>
<p>Tratamentos invasivos na UTI</p> <ul style="list-style-type: none"> - Necessidade de vasopressor ou inotrópicos - Necessidade de hemodiálise, ventilação mecânica ou ressuscitação cardiopulmonar

Legenda: HP = hipertensão pulmonar; NYHA = classe funcional avaliado pela New York Heart Association; UTI = unidade de terapia intensiva; BNP = peptídeo natriurético cerebral; APACHE = *Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System*; SAPS = *Simplified Acute Physiology Score*.

1.6 Estratificação de risco em hipertensão arterial pulmonar

A estratificação de risco na HAP visando uma melhor compreensão da gravidade da doença e prognóstico tem passado por diversas mudanças e refinamentos ao longo dos anos. Diversos trabalhos têm destacado que a combinação de diversos marcadores é mais eficaz que marcadores isolados para entender o curso clínico da doença (40, 41).

A estratificação de risco pelo *guideline* europeu ESC/ERS (5) é uma abordagem multidimensional recomendada para guiar o tratamento de pacientes ambulatoriais com HP porque estima a mortalidade em longo prazo e pode ser usada para orientar decisões terapêuticas, conforme exibido na tabela 4 (42, 43).

Esse método de estratificação de risco foi validado por análises retrospectivas de três registros independentes, e pode-se estimar sobrevida com precisão baseado nesta abordagem multiparamétrica (42, 44).

O método ERS/ESC estratifica as variáveis e as combina, classificando o paciente conforme o resultado em: risco baixo (coluna verde, mortalidade em 1 ano menor que 5%), risco intermediário (coluna amarela, mortalidade em 1 ano entre 5 e 10%) e risco alto (coluna vermelha, mortalidade em 1 ano maior que 10%). Os pacientes podem apresentar resultados de variáveis em diferentes colunas, havendo sim, uma forma correta, para combinar os resultados e determinar estrato de risco final (42, 44, 45)

Para cada variável na tabela atribui-se uma pontuação de 1 a 3 pontos a depender se essa variável se encaixa como baixo risco (1 ponto), intermediário (2 pontos) ou alto risco (3 pontos). Usualmente, os pacientes são minimamente avaliados por cinco variáveis: hemodinâmica do último CCD, CF NYHA, teste de caminhada e BNP sérico. Se um paciente tem CF NYHA classe IV, recebe 3 pontos, teste de caminhada de 500 metros soma-se 1 ponto e BNP350 pg/ml soma-se então mais 3 pontos, num total de 7 pontos, então o valor final é a média aritmética 7 dividido pelo número de variáveis (3), resultando em média 2,3 – esse paciente será classificado como risco intermediário então, por aproximação 2,3 para 2.

Tabela 4: Estratificação de risco na hipertensão arterial pulmonar pelo *guideline* ESC/ERS – adaptada de Galiè et al (5).

Marcador prognóstico	Baixo Risco (mortalidade em 1 ano < 5%)	Risco intermediário (mortalidade em 1 ano 5-10%)	Alto risco (mortalidade em um ano > 10%)
Sinais de insuficiência cardíaca	Não	Não	Sim
Progressão de sintomas	Não	Lenta	Rápida
Síncope	Não	Ocasional	Frequente
CF NYHA	I, II	III	IV
Teste de caminhada de seis minutos	> 440 metros	165-440 metros	< 165 metros
Teste de exercício cardiopulmonar	VO ₂ pico > 15 ml/min/kg (>65% do predito) Slope VE/VCO ₂ < 36	VO ₂ pico 11-15 ml/min/kg (35-65% predito) Slope VE/VCO ₂ 36-44,9	VO ₂ pico < 11 ml/min/kg (<35% do predito) Slope VE/VCO ₂ >45
BNP sérico	BNP < 50 ng/ml NT-proBNP < 300 ng/L	BNP 50-300 ng/ml NT-proBNP 300-1400 ng/L	BNP > 300 ng/ml NT-proBNP > 1400 ng/L
Imagem	Área átrio direito < 18 cm ² Sem derrame pericárdico	Área átrio direito 18-26 cm ² Sem derrame pericárdico ou mínimo	Área átrio direito > 26 cm ² Com derrame pericárdico
Hemodinâmica	PAD < 8 mmHg Índice cardíaco ≥ 2,5 l/min/m ² SvO ₂ > 65%	PAD 8-14 mmHg Índice cardíaco 2-2,5 l/min/m ² SvO ₂ 60-65%	PAD > 14 mmHg Índice cardíaco < 2,0 l/min/m ² SvO ₂ < 60%

Legenda: CF NYHA = classificação funcional da *New York Heart Association*; BNP = peptídeo natriurético cerebral; VO₂ = consumo de oxigênio máximo; VE = ventilação minuto; VCO₂: produção de gás carbônico; AD = pressão de átrio direito; SvO₂= saturação venosa mista de oxigênio.

A estratificação de risco ESC/ERS existe na versão completa conforme apresentada na tabela 4 e na versão abreviada e simplificada, utilizando menos variáveis (CF - *New York Heart Association*, teste de caminhada de seis minutos, BNP e hemodinâmica pressão de átrio direito ou débito cardíaco). Esta versão abreviada também é validada para uso ambulatorial e igualmente pode prever mortalidade no longo prazo assim como a versão completa (42).

O uso desta estratificação de risco ESC/ERS para prever mortalidade hospitalar de pacientes agudamente descompensados admitidos em UTI nunca foi estudado. Pressupondo que a estratificação represente a gravidade da HP de uma forma padronizada, acreditamos que esse escore possa ser usado para entender melhor a gravidade basal da HP do paciente admitido agudamente descompensado, potencialmente auxiliando a tomada de decisão.

1.7 Escores para predição de gravidade e mortalidade na UTI

Projetado para avaliar a presença de disfunções orgânicas em pacientes com sepse (46, 47) o escore de avaliação de disfunção orgânica sequencial (SOFA) foi validado como um preditor de mortalidade hospitalar em outras doenças crônicas como câncer, insuficiência hepática crônica, infecção por HIV e descompensação de insuficiência cardíaca esquerda (48-50). O escore SOFA avalia seis sistemas orgânico, todos comumente afetados na HP descompensada, conforme exibido na tabela 5 (51).

Tabela 5: Escore SOFA – adaptado de Vincent 1996 (51).

Sistema	0	1	2	3	4
<i>Respiratório</i> <i>PaO₂/FIO₂</i> <i>mmHg</i>	≥ 400	<400	<300	<200 com suporte respiratório	<100 com suporte respiratório
<i>Coagulação</i> <i>Plaquetas,</i> <i>x10³/μL</i>	≥ 150	<150	<100	<50	<20
<i>Hepático</i> <i>Bilirrubina,</i> <i>mg/dL</i>	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0
<i>Cardiovascular</i>	PAM ≥ 70 mmHg	PAM <70 mmHg	Dopamina <5 ou dobutamina qualquer dose	Dopamina 5,1-15 ou epinefrina <0,1 ou norepinefrina <0,1	Dopamina > 15 ou epinefrina >0,1 ou norepinefrina >0,1
<i>Neurológico</i> <i>Escala de Glasgow</i>	15	13-14	10-12	6-9	<6
<i>Renal</i> <i>Creatinina,</i> <i>mg/dL</i> <i>ou</i> <i>Débito urinário, ml/dia</i>	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 <500	>5,0 <200

Legenda: PaO₂ = pressão parcial de oxigênio; FIO₂ = fração inspirada de oxigênio; PAM = pressão arterial média. Drogas vasoativas: doses em mcg/kg/min

No entanto, o SOFA nunca foi usado para prever mortalidade hospitalar em pacientes com HP descompensada.

Duas publicações somando quase 12000 pacientes admitidos em UTI cardiológica por diversas causas cardiovasculares mostraram associação do SOFA de admissão na UTI com aumento de mortalidade hospitalar (52, 53).

A discriminação da mortalidade hospitalar foi otimizada calculando as mudanças diárias no escore SOFA. O escore SOFA do dia 1 apresentou boa discriminação para mortalidade de curto prazo, e a capacidade discriminativa foi melhorada usando os escores SOFA durante os primeiros 2 a 3 dias na UTI (52). Os sub-escores SOFA cardiovascular, SOFA respiratório e SOFA renal foram os mais preditivos de mortalidade hospitalar na análise multivariada nessa população (53).

Com base na experiência de que esses pacientes com HP descompensadas evoluem com disfunção de múltiplos órgãos na UTI, acreditamos que o escore SOFA é uma ferramenta importante para parametrizar e descrever a gravidade destas disfunções orgânicas no paciente com HP descompensada.

1.8 Justificativa do estudo

Apesar da internação na UTI e uso de terapias invasivas, a mortalidade hospitalar de pacientes com HP descompensada permanece inaceitavelmente alta. Poucos estudos abordaram, e apenas de forma inconsistente, as variáveis associadas à mortalidade. Diversas variáveis possivelmente relacionadas à mortalidade não foram abordadas.

O estudo das variáveis associadas à mortalidade hospitalar nessa população é indispensável para o planejamento da admissão em UTI e aconselhamento dos pacientes e famílias em relação a prognóstico.

2 HIPÓTESE

2. HIPÓTESE

Testamos a hipótese de que a gravidade da HP medida pela versão simplificada da estratificação de risco de HP ESC/ERS, e a gravidade da disfunção orgânica na admissão à UTI, medida pelo SOFA, estariam associadas a mortalidade hospitalar em pacientes com HP descompensada.

3 OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

1. O objetivo principal foi explorar as variáveis registradas antes e após a admissão na UTI que poderiam estar associadas à mortalidade hospitalar em pacientes com HP descompensada.
2. O objetivo secundário foi explorar o comportamento de variáveis durante a primeira semana de internação na UTI associadas à mortalidade hospitalar.

4 MÉTODOS

4. MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

Estudo observacional de coorte retrospectivo multicêntrico, com dados coletados em prontuários médicos em três UTIs do HCFMUSP (UTI Respiratória) e do InCor-HCMUSP (UTI Respiratória e UTI Cirúrgica)

4.2 Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (Cappesq) do InCor-HCMUSP sob número 3.317.990 com certificado de aprovação de apreciação ética (CAAE) número 10626919.7.0000.0068. O comitê de ética local dispensou a necessidade de termo de consentimento informado por tratar-se de estudo de natureza retrospectiva.

4.3 Pacientes

Os pacientes foram incluídos de forma consecutiva. Se um paciente teve várias admissões na UTI, apenas a primeira foi considerada.

O estudo incluiu todos os pacientes adultos com HAP e HPTEC não cirúrgico encaminhados a uma admissão na UTI não planejada devido à deterioração clínica aguda caracterizada por HP descompensada.

O serviço de tecnologia da informação forneceu aos pesquisadores o registro hospitalar de todos os pacientes admitidos nessas UTIs no período de 2014-2019 que tivessem pelo menos um dos seguintes CIDs (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde) categorizados no resumo de alta do prontuário médico do sistema Si3, usado à época no InCor e HCFMUSP: I27 outras formas de doença cardíaca pulmonar, CID I27.0 Hipertensão pulmonar primária, I27.2 outra hipertensão pulmonar secundária, I26 embolia pulmonar, I26.0 embolia pulmonar com menção de cor pulmonale agudo, I26.9 embolia pulmonar sem menção de cor pulmonale agudo. Adicionalmente, no caso das duas UTIs Respiratórias, os pesquisadores

verificaram no registro de todas internações sequenciais dessas unidades, pacientes que foram admitidos e tinham qualquer menção a hipertensão pulmonar no prontuário médico. Também, os pesquisadores verificaram nas planilhas de admissão da equipe do pronto socorro de pneumologia do InCor, todos pacientes que internaram nessas UTIs no período e tinham qualquer menção no prontuário dos termos hipertensão pulmonar ou embolia pulmonar ou qualquer um dos CIDs supracitados. Por fim, o serviço de tecnologia de informação levantou todos casos do ambulatório de pneumologia que internaram em UTIs do InCor nesse período e tinham algum dos CIDs citados e/ou menção aos termos hipertensão pulmonar ou embolia pulmonar. Apesar das diversas e múltiplas formas de tentar incluir todos pacientes possíveis, existe o risco mínimo de algum caso não ter sido identificado.

HP do grupo 1 (HAP) nesse estudo foi definida pelo CCD mostrando PAPm maior ou igual a 20 mmHg, com POAP menor ou igual a 15 mmHg e RVP maior ou igual a 3 WU no repouso e na ausência de embolia pulmonar e de doença do parênquima pulmonar ou cardíaca significativa (1).

HP do grupo 4 (HPTEC) foi definida como PAPm > 20 mmHg e pressão da artéria pulmonar <15 mmHg em repouso durante CCD, associado a pelo menos três meses de anticoagulação terapêutica eficaz e defeito de perfusão segmentar incompatível demonstrado por cintilografia de ventilação/perfusão ou angiografia por tomografia computadorizada ou angiografia pulmonar (5).

HP descompensada foi definida como sinais clínicos de baixo débito e congestão sistêmica causados por insuficiência do VD em manter DC adequado e associado a uma elevação na pressão de enchimento das câmaras direitas (5, 24, 29).

4.3.1 Critérios de Inclusão

- a) pacientes com diagnóstico prévio de HP ou HPTEC admitidos na UTI de forma não eletiva devido a HP descompensada;
- b) pelo menos uma disfunção orgânica necessitando de monitorização contínua invasiva e/ou instabilidade hemodinâmica com uso de DVA;

c) acima de 18 anos.

4.3.2 Critérios de Exclusão

- a) pacientes em pós-operatório de tromboendarterectomia pulmonar;
- b) pacientes com HP cujo diagnóstico etiológico não seja secundário a HAP ou HPTEC;
- c) internação eletiva para investigação clínica.
- d) pacientes com falta de dados que impossibilitasse a análise da dados.

4.4 Coleta de dados

4.4.1 Dados dos pacientes

- a) Dados pessoais como data de nascimento, idade, sexo. Após coleta dos dados, qualquer dado que permitisse identificar o paciente era suprimido.
- b) Dados antropométricos: peso real, peso ideal, altura.
- c) Dados de admissão: data de internação hospitalar e na UTI, causa da descompensação, data de alta da UTI e do hospital, duração da estadia hospitalar e na UTI.
- d) Dados clínicos basais: A partir da consulta mais recente nos últimos seis meses antes da admissão na UTI, registramos o grupo de HP, versão simplificada da estratificação de risco ESC/ERS (5), terapia medicamentosa para HP, índice de comorbidade de Charlson (54), classe funcional da NYHA, teste de caminhada de 6 minutos, peptídeo natriurético cerebral e valores do último CCD.
- e) Dados clínicos na admissão em UTI: registramos os dados demográficos, escore de avaliação sequencial de falências orgânicas SOFA, escore de fisiologia aguda simplificado (SAPS 3) (55), PAM, frequência cardíaca (FC) e exames laboratoriais. Registramos o motivo atribuível para a descompensação da HP (infecção, hipervolemia, arritmia, gravidez ou desconhecido) definido de forma consensual pela equipe da UTI e médicos especialistas em HP após as primeiras 48 horas da admissão na UTI.

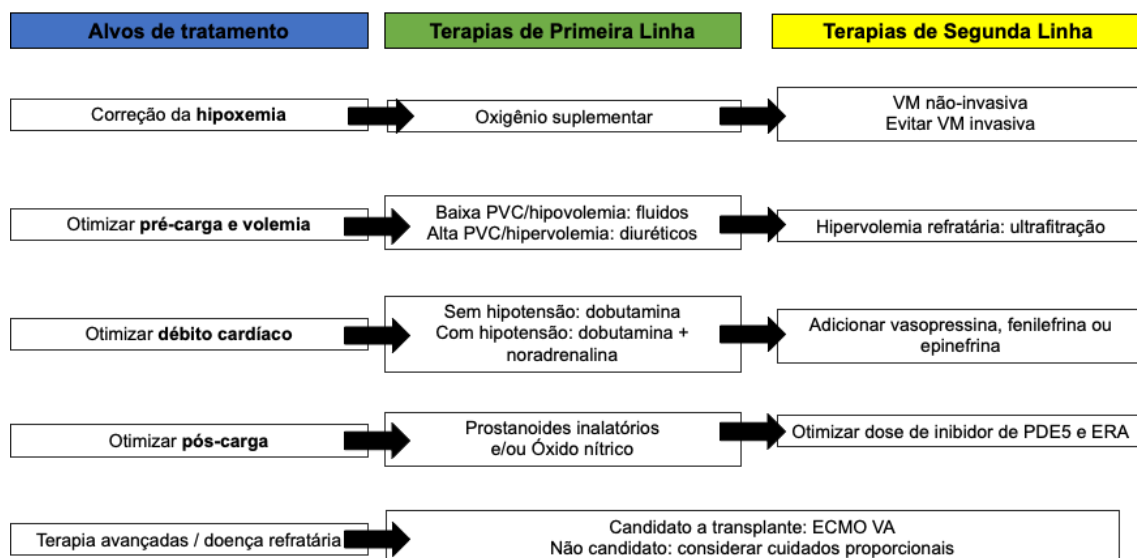
f) Dados clínicos durante a estadia na UTI: uso de dobutamina, vasopressores (norepinefrina ou vasopressina), furosemida, NO, VM, terapia de substituição renal, uso de cateter de artéria pulmonar.

g) Durante a primeira semana na UTI registramos diariamente: lactato arterial, dosagem do BNP, SvcO₂ e SOFA.

4.5 Manejo da HP descompensada na UTI

Na figura 1 estão as recomendações do grupo de UTI e circulação pulmonar para manejo de HP descompensada, com base nas diretrizes e *guidelines* especializados (24, 26, 29, 56). Os tratamentos, indicações, titulação de drogas, contato com familiares, estimativa de prognóstico e instalação de dispositivos era feita pela equipe assistente da UTI. A terapia para a HP e a anticoagulação são discutidos individualmente com especialistas em HP. Os antibióticos eram iniciados em caso de infecção documentada ou suspeita. Em alguns pacientes, quando os métodos não invasivos foram considerados imprecisos para a compreensão da hemodinâmica do paciente, a equipe considerava a instalação de um cateter de artéria pulmonar (24, 26, 29, 56).

Figura 1. Recomendações para manejo da HP na UTI.



Legenda: VM = ventilação mecânica; PVC = pressão venosa central; ECMO = oxigenação por membrana extracorpórea; VA = venoarterial; PDE5 = fosfodiesterase 5; ERA = antagonista do receptor de endotelina.

4.6 Análise Estatística

Trata-se de amostra de conveniência; coletada consecutivamente de janeiro de 2014 a dezembro de 2019.

Os dados foram analisados usando o programa estatístico SPSS 23.0 (Versão 23.0. Armonk, NY: IBM). Seguimos as recomendações do guideline STROBE - *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology statement* (57).

Variáveis categóricas e contínuas são apresentados como frequências (porcentagens) e mediana (intervalo interquartil 25-75%), respectivamente. Variáveis categóricas foram comparadas usando o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Variáveis contínuas foram analisadas pelo teste de Mann-Whitney.

Para testar as hipóteses de que a estratificação de risco ESC/ERS e o SOFA estavam associados ao aumento da mortalidade hospitalar, empregamos dois modelos de regressão logística multivariada. Usamos gráficos acíclicos direcionados para identificar fatores de confusão (58, 59).

Idade, sexo e grupo da HP foram identificados como fatores de confusão e foram incluídos no modelo que testou a hipótese de que a estratificação de risco ESC/ERS estava associada ao aumento da mortalidade hospitalar (Figura 2).

A idade foi identificada como fator de confusão e incluída no modelo que testou a hipótese de que o SOFA estava associado ao aumento da mortalidade hospitalar (Figura 3).

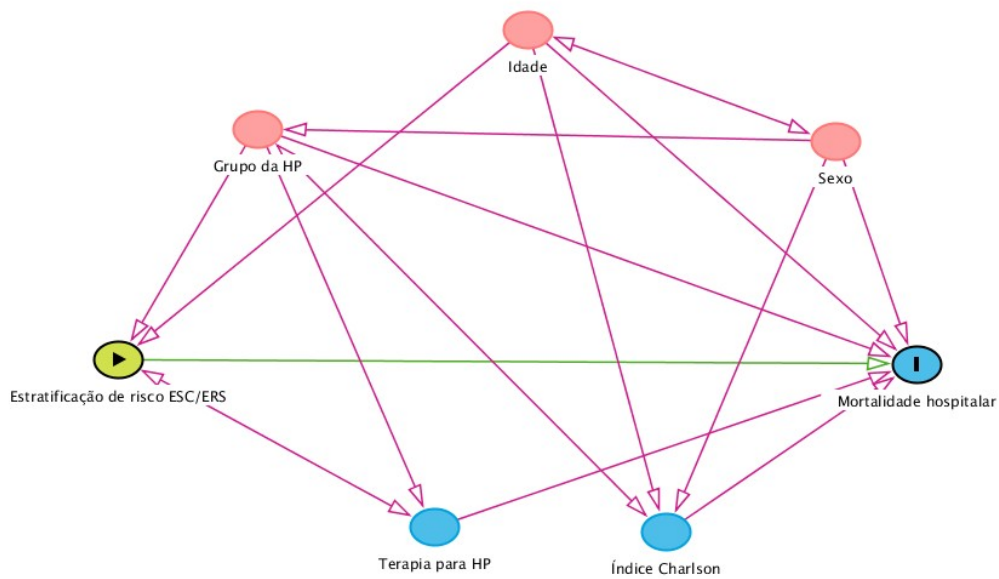


Figura 2. Modelo causal usando gráfico acíclico direcionado. A estratificação de risco é a exposição e a mortalidade intra-hospitalar, o resultado. Idade, sexo e grupo com HP foram incluídos como possíveis fatores de confusão. O modelo descartou o índice de comorbidade de Charlson e a pontuação da terapia específica de HP como fatores de confusão.

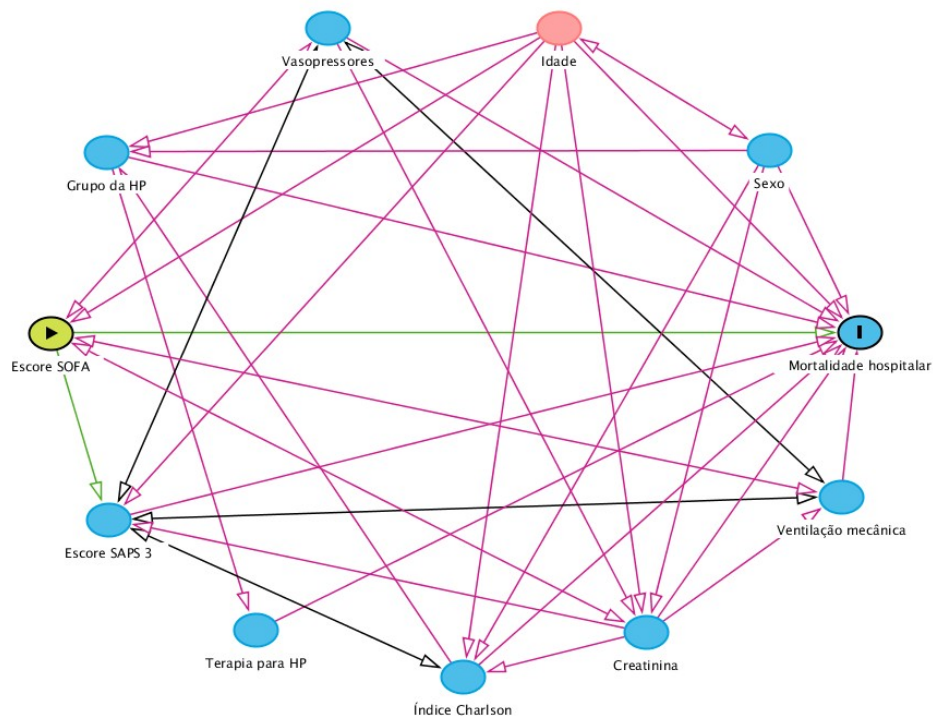


Figura 3. Modelo causal usando gráfico acíclico direcionado. SOFA é a exposição e a mortalidade hospitalar o desfecho. A idade foi incluída como possível fator de confusão. O modelo descartou o índice de comorbidade de Charlson, uso de terapia específica para HP, grupo de HP, vasopressores, SAPS3, creatinina, sexo e ventilação mecânica como fatores de confusão.

Odds ratios (OR) não ajustados e ajustados e intervalos de confiança de 95% (IC95%) foram usados para medir a associação entre cada variável e a mortalidade hospitalar (60, 61).

Para avaliar o desempenho do modelo de regressão, a discriminação foi medida pela área sob a curva ROC (*Receiver Operation Characteristics*).

Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Como análise de sensibilidade, para avaliar a robustez do estudo, empregamos um modelo de regressão logística multivariada combinando SOFA, risco ESC/ERS, idade, sexo e grupo com HP.

A multicolinearidade dos fatores de confusão foi explorada usando os fatores de inflação da variância e um valor $> 2,5$ para definir colinearidade.

Para fornecer uma ferramenta de apoio visual e analítica conveniente para a tomada de decisão clínica, realizamos uma análise de árvore de decisão usando as variáveis associadas à mortalidade hospitalar. A árvore de decisão foi construída usando o método exaustivo de detecção de interação automática qui-quadrado para explorar todas as divisões possíveis para cada variável. O método exaustivo de detecção de interação automática qui-quadrado é adequado para prever variáveis de destino dicotômicas e para conduzir a divisão múltipla usando a o teste qui-quadrado (62).

A divisão múltipla é a separação de dois ou mais nós filhos do nó pai. Usamos o método de validação cruzada *k-fold* para *random forest* e estabelecemos o número de *folds* da amostra em 10 grupos. A profundidade máxima da árvore foi de três níveis para melhorar a usabilidade e o nível de significância de fusão foi de 0,05.

A correção de Bonferroni foi aplicada para corrigir o exagero do nível de significância causado por comparações múltiplas. O número mínimo de pacientes em uma folha-filha foi de 10 ($> 10\%$ do número total de pacientes). Uma versão compacta simplificada da árvore de decisão foi desenvolvida reduzindo a árvore de decisão inicial com uma técnica chamada *pruning*. Os ramos eram juntados se a diferença na categoria principal entre a folha-mãe e a folha-filha fosse $< 10\%$. As variáveis contínuas associadas à mortalidade hospitalar foram dicotomizadas e o valor de corte foi escolhido usando o índice

de Youden (63) em conjunto com a área sob a curva ROC que melhor previu a mortalidade hospitalar.

Para explorar a dinâmica das variáveis durante a primeira semana de permanência na UTI associada à mortalidade hospitalar, utilizamos os testes de Kruskal - Wallis com correção de Bonferroni. As curvas de mortalidade de 28 dias foram geradas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de log-rank.

5 RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 Características dos pacientes incluídos e fluxograma do estudo

Foram avaliados 108 prontuários de pacientes com suspeita de HP descompensada e excluídos 35 pacientes, resultando em 73 pacientes incluídos (Figura 4).

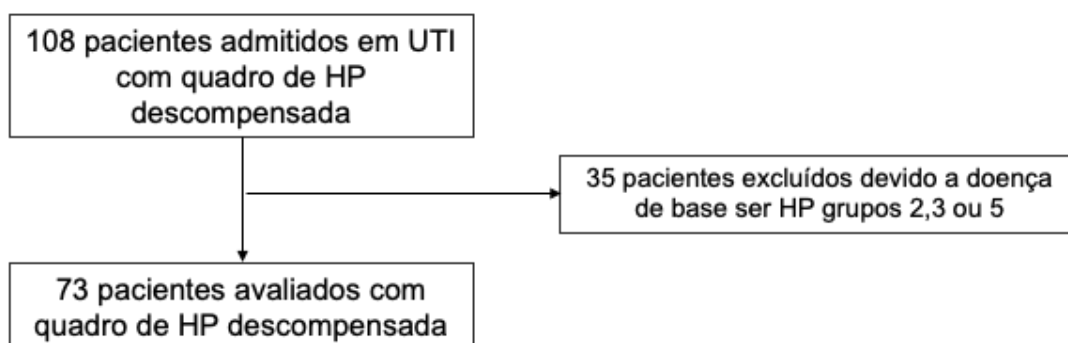


Figura 4. Fluxograma dos participantes do estudo

Foram incluídos 73 pacientes com descompensação aguda de HP. As características clínicas, funcionais e hemodinâmicas de base são apresentadas na Tabela 6.

A idade média foi de 48 (34-61) anos e 75% eram mulheres. Sessenta e quatro por cento tinham HAP e o restante tinha diagnóstico de HPTEC. A maioria dos pacientes (90,5%) tinha estratificação de risco ESC/ERS intermediário ou alto, sendo que com 56,2% dos pacientes recebiam terapia dupla ou tripla para HP.

Tabela 6. Características dos pacientes antes da admissão na unidade de terapia intensiva

	Todos pacientes (n=73)	Não-sobreviventes (n=30)	Sobreviventes (n=43)	P
Idade (anos)	48 (34–61)	54 (43–62)	43 (34–56)	0.08
Feminino, n (%)	55 (75.0)	22 (73.0)	33 (77.0)	0.47
Grupo da HP, n (%)				0.25
HAP	47 (64.0)	17 (56.7)	30 (69.7)	
HPTEC	26 (36.0)	13 (43.3)	13 (30.3)	
ESC/ERS risco, n (%)				<0.01
Baixo	7 (9.6)	1 (3.3)	6 (13.9)	
Intermediário	42 (57.6%)	8 (26.7)	34 (79.1)	
Alto	24 (32.8%)	21 (70.0)	3 (7.0)	
NYHA, n (%)				0.58
I-II	17 (23.2%)	6 (20)	11 (25.6)	
III-IV	56 (76.3%)	24 (80)	32 (74.4)	
TC6M (metros)	360 (241–415)	360 (248–392)	360 (248–422)	0.55
BNP (pg/mL)	406 (198–623)	457 (210–623)	371 (198–460)	0.30
CCD ambulatorial				
PAPm (mmHg)	56 (48–68)	55 (50–66)	60 (48–68)	0.87
RVP (Woods)	12.8 (8.7–18)	12.8 (8.2–14.8)	12.8 (9.7–19.6)	0.26
POAP (mmHg)	11 (9–15)	15 (11–17)	10 (7–12)	0.01
PAD (mmHg)	15 (8–19)	15 (12–22)	13 (6–18)	0.13
Débito Cardíaco (L/min)	3.7 (2.8–4.5)	3.9 (2.9–4.7)	3.6 (2.8–4.2)	0.55
Índice Charlson, n (%)				0.54
0-1	42 (57.5%)	16 (53.3)	26 (60.5)	
≥ 2	31 (42.5%)	14 (46.7)	17 (39.5)	
Terapia para HP, (%)				0.25
Sem tratamento	12 (16.4%)	3 (10.0)	9 (20.9)	
Monoterapia	20 (27.4%)	6 (20.0)	14 (32.6)	
Terapia Dupla	30 (41.1%)	15 (50.0)	15 (35.0)	
Terapia Tripla	11 (15.1%)	6 (20.0)	5 (11.5)	

Os dados categóricos e contínuos são apresentados como frequências (porcentagens) e mediana (intervalo interquartil 25-75%). Legenda: N = número de pacientes; P = *p value*; % = porcentagem; HP = hipertensão pulmonar; HAP = hipertensão arterial pulmonar; HPTEC = hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; ESC/ERS risco = estratificação de risco da hipertensão pulmonar da Sociedade Europeia de Cardiologia / Sociedade Respiratória Europeia; NYHA = avaliação dos sintomas de insuficiência cardíaca pela New York Heart Association; TC6 = teste de caminhada de seis minutos em metros; BNP = peptídeo natriurético cerebral em pg / ml; CCD = cateterismo cardíaco direito; PAPm = pressão média da artéria pulmonar em mmHg; RVP = resistência vascular pulmonar em Woods, POAP = pressão de oclusão da artéria pulmonar em mmHg; PAD = pressão de átrio direito em mmHg; OR = razão de chances.

5.2 Características dos pacientes na admissão em UTI e durante estadia em UTI

Na admissão em UTI, a mediana do SOFA era 7 (5-8). Infecção foi a razão atribuível mais comum para a descompensação da HP, em 47,9% dos casos. A troponina estava elevada em 57,5% dos pacientes, e a mediana de SvcO₂ foi de 60,9% (52,6% -68,8%).

Durante a internação na UTI, 84,9% dos pacientes necessitaram de dobutamina, 45,3% de vasopressores, 16,4% de ventilação mecânica invasiva e 16,4% de terapia renal substitutiva. Cateter de artéria pulmonar foi usado em 36,9% dos pacientes admitidos. Comparando os casos em que foi indicado cateter de artéria pulmonar e casos onde não foi indicado, nota-se que eram semelhantes entre si com relação a gravidade de admissão (SAPS 3, SOFA), uso de DVA, diálise e terapias prévias para HP, com semelhante mortalidade hospitalar.

As características dos pacientes na admissão à UTI e durante a permanência na UTI estão na Tabela 7.

Na admissão na UTI, os não sobreviventes exibiram um SAPS 3 mais alto (52 vs 47; P <0,01), creatinina (2,16 mg / dL vs 1,26 mg / dL; P <0,01) e sódio mais baixo (135 vs 137 mEq / L; P < 0,01).

Durante a permanência na UTI, em comparação com os sobreviventes, os não sobreviventes necessitaram mais de vasopressores (70% vs 28%; P <0,01), dobutamina (97% vs 77%; P = 0,02), ventilação mecânica invasiva (37% vs 2%; P <0,01) e terapia de substituição renal (30% vs 7%; P = 0,01).

Tabela 7. Características dos pacientes na admissão na UTI e durante a permanência na UTI.

	Todos pacientes (N=73)	Não sobreviventes (n=30)	Sobreviventes (n=43)	<i>P</i>
Admissão em UTI				
SOFA	7 (5–8)	8 (6–10)	5 (4–7)	<0.01
SAPS 3	50 (42–57)	52 (50–58)	47 (39–56)	<0.01
Causa da descompensação, n (%)				0.85
Desconhecida	15 (20.5)	8 (26.6)	7 (16.3)	
Infecção	35 (47.9)	14 (46.7)	21 (48.8)	
Hipervolemia	14 (19.2)	5 (16.7)	9 (20.9)	
Arritmia	6 (8.2)	2 (6.7)	4 (9.3)	
Gravidez / Puerpério	3 (4.2)	1 (3.3)	2 (4.7)	
PAM (mmHg)	72 (68–84)	70 (67–81)	77 (70–87)	0.11
FC (bpm)	94 (87–104)	98 (89–104)	90 (85–105)	0.46
Creatinina (mg/dL)	1.52 (0.91–2.35)	2.16 (1.18–3.1)	1.26 (0.86–2.01)	<0.01
BNP (pg/mL) (n=62)	664 (344–1197)	929 (398–1224)	611 (351–891)	0.27
Sódio (mEq/L)	136 (133–129)	135 (132–137)	137 (135–140)	<0.01
Troponina elevada, n (%) †	42 (57.5)	20 (80.0)	22 (63.0)	0.12
Lactato arterial (mg/dL)	18 (13–23)	19 (14–24)	17 (12–20)	0.18
SvcO₂ (%)	60.9 (52.6–68.8)	58.7 (50.3–69.0)	61.1 (53.8–68.0)	0.58
Estadia na UTI				
Furosemina IV, n (%)	71 (97.2)	30 (100)	41 (95.3)	0.34
Uso de Vasopressores, n (%) #	33 (45.3)	21 (70.0)	12 (27.9)	<0.01
Uso de Dobutamina, n (%)	62 (84.9)	29 (96.7)	33 (76.7)	0.02
Uso de Óxido Nítrico, n (%)	19 (26.0)	11 (36.7)	8 (18.6)	0.07
Uso de CAP, n (%)	27 (36.9)	12 (40)	15 (34.9)	0.65
Uso de VM invasiva, n (%)	12 (16.4)	11 (36.7)	1 (2.3)	<0.01
Necessidade de diálise, n (%)	12 (16.4)	9 (30.0)	3 (7.0)	0.01
Débito urinário 24 horas (mL)	1280 (600–1700)	940 (424–1625)	1330 (780–1765)	0.16

Os dados categóricos e contínuos são apresentados como frequências (porcentagens) e mediana (intervalo interquartil 25-75%). Legenda: N = número de pacientes; P = *p value*; % = porcentagem; SOFA = escore de avaliação sequencial da falência orgânica; SAPS 3 = escore simplificado de fisiologia aguda; PAM = pressão arterial média; FC = frequência cardíaca; BNP = peptídeo natriurético cerebral; SvcO₂ = saturação venosa central de oxigênio; IV = intravenoso; CAP = cateter de artéria pulmonar; VM = ventilação mecânica

† Troponina elevada foi definida como troponina $\geq 0,04$ ng/mL.

Vasopressores definidos como qualquer uso de noradrenalina, vasopressina ou adrenalina.

5.3 Mortalidade em UTI e mortalidade hospitalar

As taxas de mortalidade em UTI e mortalidade hospitalar foram de 36,9% e 41,1%, respectivamente. Quando estratificada a mortalidade por cenário clínico, a mortalidade variava de 46.7% nos pacientes que precisaram de dobutamina e alcançava 91,6% nos pacientes que foram intubados e submetidos a ventilação mecânica. A mortalidade estratificada local e terapias invasivas está descrita na Tabela 8

Tabela 8 – Descrição da mortalidade estratificada por cenário clínico

	Todos pacientes (N=73)
Unidade de terapia intensiva, n (%)	27 (36.9)
28 dias, n (%)	29 (39.7)
Hospitalar, n (%)	30 (41.1)
Necessidade de dobutamina (n=62)	29 (46.7)
Necessidade de vasopressores (n=33)	21 (63.6)
Necessidade de dobutamina e vasopressores (n=32)	20 (66.7)
Necessidade de hemodiálise (n=12)	9 (75)
Necessidade de ventilação mecânica invasiva (n=12)	11 (91.6)

Os não sobreviventes eram classificados com maior frequência como de alto risco na estratificação de risco ESC/ERS em comparação com os sobreviventes (70% vs 7%; $P < 0,01$) (Tabela 6).

O grupo de HP alto risco foi associado ao aumento da mortalidade hospitalar OR não ajustada 42,00 (IC95% 3,67 - 481,03). Ajustando para idade, sexo e grupo de HP, o grupo de alto risco da estratificação de risco foi associado ao aumento da mortalidade hospitalar OR ajustado 95,52 (IC95% 4,45 – 2.049,38). No entanto, o grupo de risco intermediário não foi associado ao aumento da mortalidade hospitalar OR ajustado 1,21 (IC95% 0,11-12,94).

Os não sobreviventes tiveram um SOFA mais alto na admissão na UTI em comparação com os sobreviventes (8 vs 5, $P < 0,01$) (Tabela 7). SOFA mais alto foi associado ao aumento da mortalidade hospitalar OR não ajustado 1,80 (IC95% 1,34 - 2,42). Ajustando para a idade, um SOFA mais elevado foi associado ao aumento da mortalidade hospitalar OR ajustado 1,77 (IC95% 1,32 - 2,38).

5.4 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade também mostrou que o grupo de alto risco ESC/ERS [OR ajustado 91,81 (IC95% 2,58 – 3262,25)] e SOFA [OR ajustado 1,97 (IC95% 1,28 - 3,01)] foram associados à mortalidade hospitalar. Como as análises primárias, a análise de sensibilidade mostrou que o risco intermediário da estratificação de risco ESC/ERS não estava associado à mortalidade hospitalar OR ajustado 6,13 (IC95% 0,10 - 97,23).

5.5 Modelo de árvore de decisão para prever mortalidade hospitalar

Como variáveis associadas ao aumento da mortalidade hospitalar, as classificações de avaliação de risco SOFA e ESC / ERS foram incluídas no modelo de árvore de decisão.

Com base no índice de Youden, um valor de corte SOFA de 8 teve a melhor precisão para prever a mortalidade hospitalar (sensibilidade = 60% e especificidade = 86%). O modelo de árvore de decisão identificou a classificação de estratificação de risco ESC / ERS como o fator discriminante mais importante, seguido por SOFA categorizado na admissão na UTI. O modelo de árvore de decisão estratificou quatro grupos com mortalidade hospitalar variando de 8,1% a 100% (Figura 5).

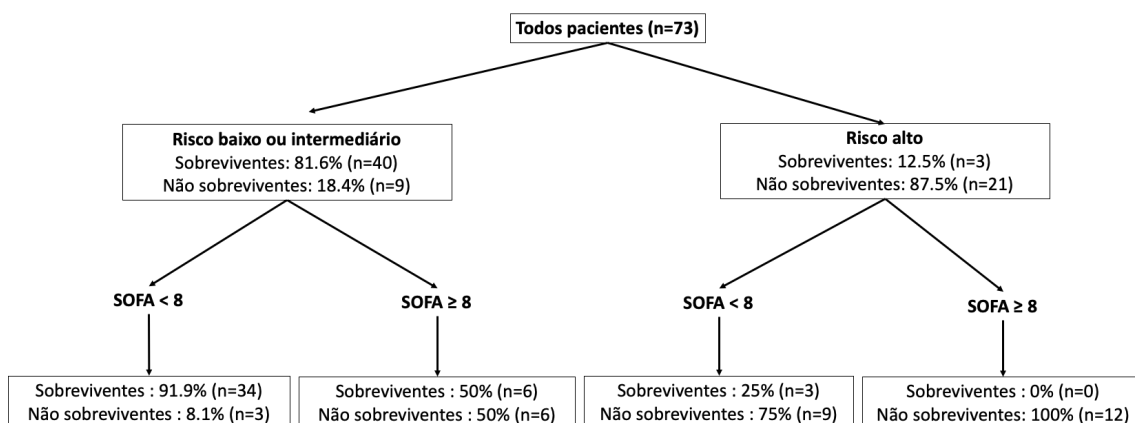


Figura 5. Modelo de árvore de decisão para mortalidade hospitalar. Risco alto, intermediário e baixo, de acordo com a classificação de estratificação de risco ESC/ERS.

SOFA = avaliação sequencial da falência orgânica.

A área sob a curva do modelo de árvore de decisão foi de 0,90 (IC95%, 0,82-0,98; $P < 0,01$) (Figura 6).

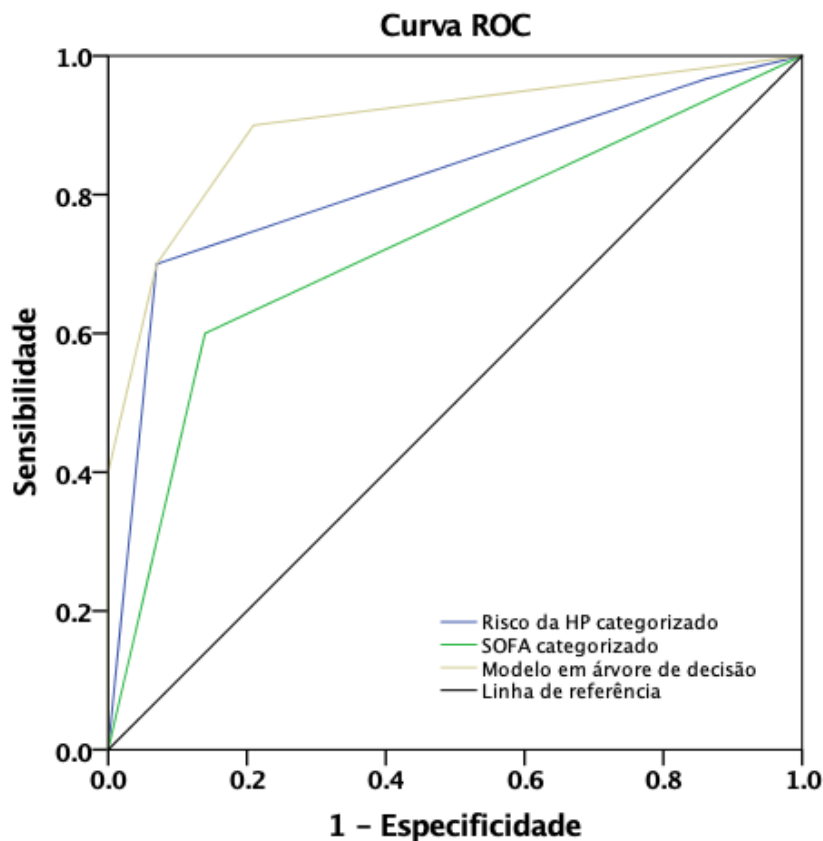


Figura 6. Curva ROC do modelo de árvore de decisão em comparação com os componentes SOFA categorizado e estratificação de risco da HP categorizada. O ROC-AUC do modelo de árvore de decisão é 0,90 (intervalo de confiança de 95%, 0,82-0,97), $P < 0,01$

5.6 Avaliação das variáveis durante a primeira semana de UTI

Na admissão na UTI, o SOFA era maior nos não sobreviventes, e a diferença persistiu no primeiro, segundo e terceiro dia após a admissão (Figura 7).

A $SvcO_2$ foi semelhante entre sobreviventes e não sobreviventes na admissão na UTI e no primeiro e segundo dias após a admissão. No entanto, $SvcO_2$ foi menor em não sobreviventes no terceiro e nos últimos dois dias da primeira semana (Figura 8).

O BNP foi semelhante entre sobreviventes e não sobreviventes na admissão na UTI e no terceiro e quarto dia após a admissão. No entanto, o BNP

foi maior em não sobreviventes nos últimos dois dias da primeira semana (Figura 9).

O lactato arterial foi semelhante entre sobreviventes e não sobreviventes na admissão à UTI e no primeiro, segundo e terceiro dias após a admissão. No entanto, o lactato arterial foi maior em não sobreviventes nos últimos dois dias da primeira semana (Figura 10).

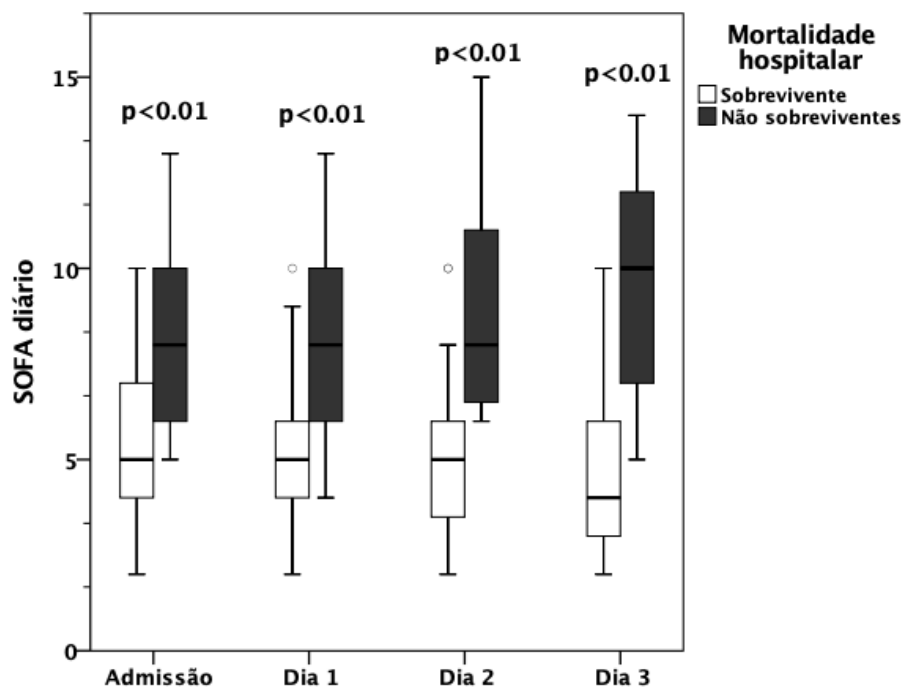


Figura 7. Gráfico *boxplot* do SOFA diário desde a admissão até o terceiro dia de UTI conforme a mortalidade hospitalar

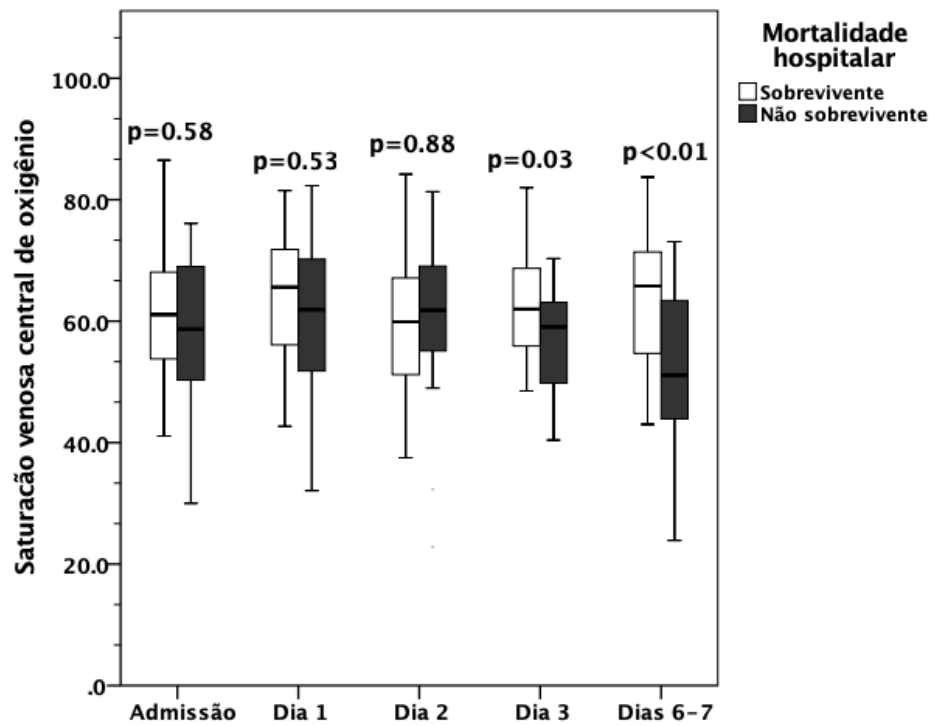


Figura 8. Gráfico boxplot da saturação venosa central de oxigênio durante a primeira semana na UTI conforme a mortalidade hospitalar

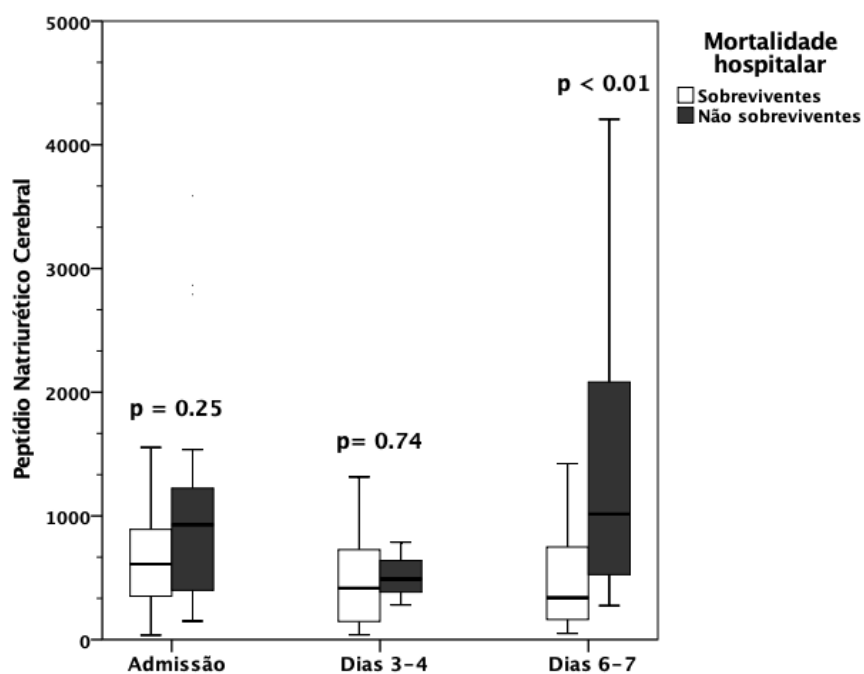


Figura 9. Gráfico *boxplot* do peptídeo natriurético cerebral durante a primeira semana na UTI conforme a mortalidade hospitalar

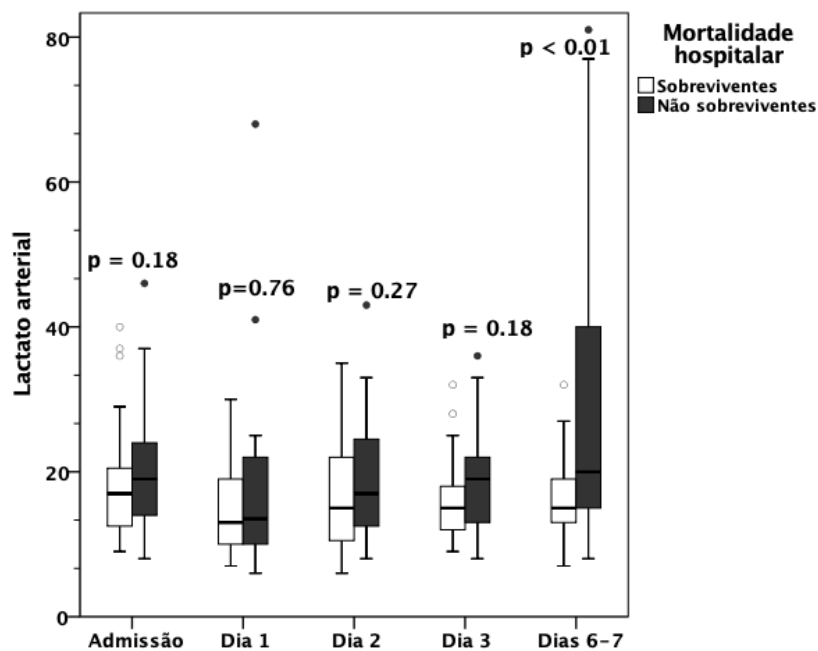


Figura 10. Gráfico *boxplot* do lactato arterial ao longo da primeira semana de estadia na UTI, conforme a mortalidade hospitalar.

5.7 Mortalidade em 28 dias

A mortalidade em 28 dias foi de 39,7%. As curvas de Kaplan-Meier referentes a todos os pacientes da amostra e posteriormente categorizados por SOFA e estratificação de risco HP são apresentadas nas Figuras 10 a 12. A mortalidade em 28 dias dos pacientes com SOFA ≥ 8 (log-rank $<0,01$) e estratificação ESC/ERS de alto risco (log-rank $<0,01$) foram significativamente maiores do que em pacientes com SOFA <8 e estratificação de risco intermediário ou baixo, respectivamente.

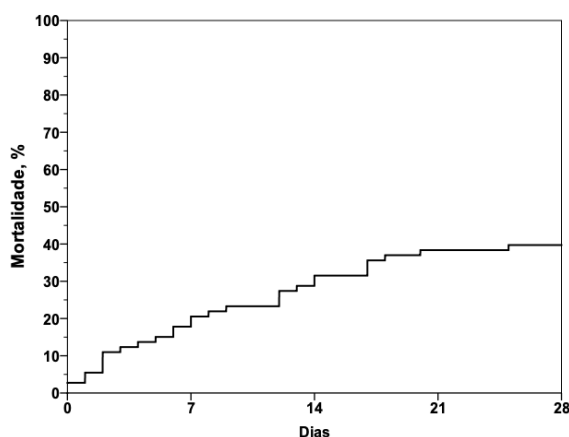


Figura 11. Mortalidade em 28 dias considerando todos os pacientes do estudo.

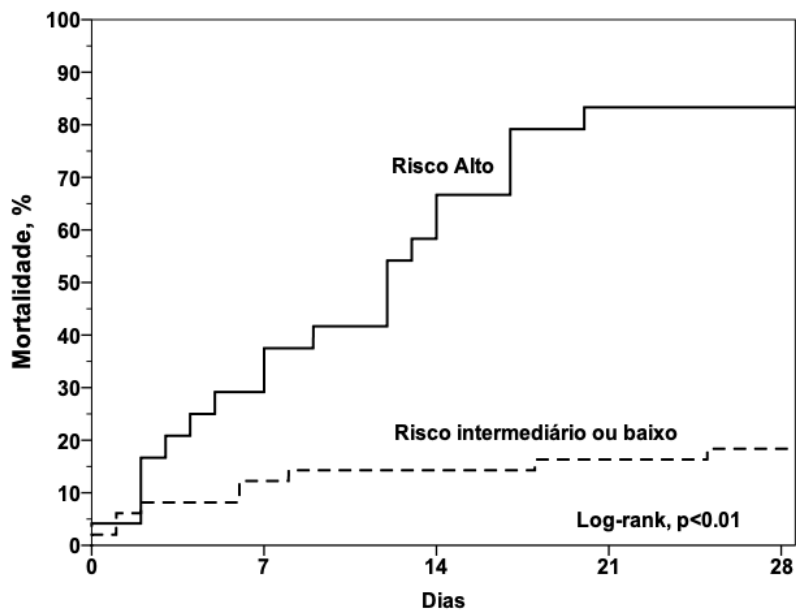


Figura 12. Mortalidade em 28 dias para o grupo de HP alto risco versus HP de risco intermediário ou baixo.

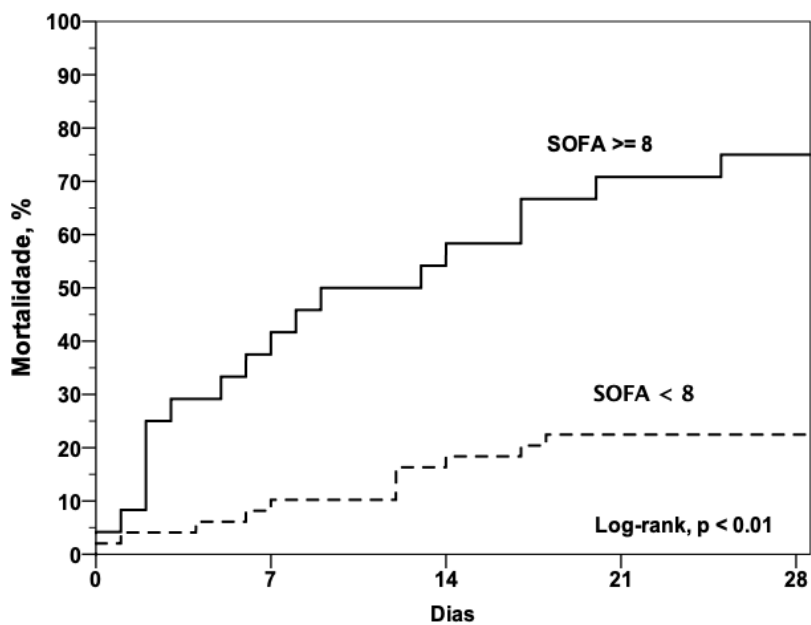


Figura 13. Mortalidade em 28 dias para o grupo SOFA >= 8 versus < 8.

6 DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

O presente estudo é o primeiro a demonstrar a associação de mortalidade hospitalar de pacientes com HP descompensada que necessitaram de internação na UTI com uma versão simplificada da estratificação de risco da HP ESC/ERS e com escore SOFA na admissão.

A combinação desta versão da estratificação de risco ESC/ERS com SOFA em uma árvore de decisão fornece uma estimativa prognóstica aditiva e pode ser usada para auxiliar a admissão na UTI, manejo terapêutico e aconselhamento de pacientes com HP.

6.1 População do estudo

A idade mediana dos pacientes nesse estudo foi de 48 (34-61) anos e 75% eram mulheres, influenciado principalmente pelo fato de que 64% dos pacientes incluídos tinham HP grupo 1, tipicamente com população mais jovem.

Na casuística brasileira do InCor – HCFMUSP a média de idade dos pacientes com HAP era 46 anos, e pelo menos 66% dos pacientes sob monoterapia e 27% de todos pacientes estavam sob dupla terapia (7). Em contraste, no presente estudo, contando com casos mais graves e doença mais avançada (90,5% dos pacientes estratificados como ESC/ERS risco intermediário ou alto), pelo menos 56,2% dos pacientes recebiam terapia dupla.

6.2 Mortalidade em UTI e hospitalar

Neste estudo a mortalidade na UTI e a mortalidade hospitalar foi de 36,9% e 41,1%, respectivamente.

No mais importante estudo até o momento com essa população, em um centro de referência na França, Sztrymf e colegas demonstraram uma mortalidade em UTI de 41,3%, e que níveis mais elevados de BNP na admissão, creatinina sérica elevada, níveis de proteína C-reativa e escore de fisiologia aguda simplificado (SAPS) II foram associados com mortalidade em UTI. A

mediana de idade do estudo foi de 50 anos e a maioria dos pacientes tinha HP idiopática ou HP relacionada a doença do tecido conectivo (DTC) (17).

Em outro estudo, num centro de referência nacional dos Estados Unidos a mortalidade em UTI foi de 48,3% e foi associada à presença de hipotensão arterial < 100 mmHg, doença do tecido conectivo, hiponatremia e índice de comorbidade de Charlson elevado (19). Huynh e colegas mostraram uma mortalidade na UTI de 30% e notaram que a necessidade de terapia renal substitutiva, ventilação mecânica, vasopressor e APACHE II estavam associados à mortalidade na UTI (16).

Na Polônia, Kurzyrna (18) descreveu mortalidade de 32% de insuficiência cardíaca direita com necessidade de internação hospitalar (não necessariamente na UTI), e a mortalidade foi associada a pior classe funcional da NYHA, hipotensão e presença de DTC.

A mortalidade em 90 dias observada por Haddad em 119 pacientes que necessitaram de internação (UTI ou enfermagem) foi de 16%, mas quando internados na unidade coronariana, a taxa de mortalidade ou transplante urgente chegou a 38%. Taquipneia na admissão, disfunção renal, hiponatremia e piora da regurgitação tricúspide estavam relacionadas à mortalidade hospitalar (38). Na tabela 9 estão os principais achados das causticas publicadas até o momento quanto a mortalidade e fatores preditores de mortalidade.

Demonstramos no presente estudo taxas de mortalidade em UTI da mesma magnitude que nos estudos anteriores, sugerindo políticas de admissão em UTI e tratamento semelhantes. Até o momento não dispomos de estudos com casuística semelhante fora dos Estados Unidos e Europa para comparar com a nossa coorte.

Nesse estudo procuramos simplificar e estabelecer uma forma prática de identificar preditores de mortalidade nessa heterogênea e diversa população.

A hipótese de que a gravidade da HP medida pela classificação de estratificação de risco da HP ESC/ERS, e a gravidade da disfunção orgânica na admissão à UTI, medida pelo SOFA, estariam associadas a mortalidade hospitalar em pacientes com HP descompensada se mostrou acertada o presente estudo foi o primeiro a mostrar que a gravidade basal da HP medida usando a estratificação de risco ESC/ERS foi associada à mortalidade hospitalar.

O grupo ESC/ERS alto risco foi associado ao aumento da mortalidade hospitalar, porém o grupo de risco intermediário não foi associado ao aumento da mortalidade hospitalar.

A identificação precoce do paciente ESC/ERS alto risco no momento de admissão na UTI é importante e deve alertar para o alto risco de morte hospitalar, mesmo a despeito de tratamento intensivo. Nesse contexto, talvez essa informação seja mais útil para o especialista no ambulatório, instigando adoção de tratamento apropriado para HP alto risco o quanto antes.

Tabela 9: Estudos que avaliaram mortalidade em HP descompensada e preditores de mortalidade reportados.

Autor	População e idade mediana	Causa de admissão	Desfecho de mortalidade	Preditores para o desfecho primário
Sztrymf 2010 (17)	N=46 50 anos HP pré-capilar	HPD + uso de DVA e indicação de UTI	Primário: Hospitalar: 41,3% Secundário: 3 meses: 46,3%	BNP elevado Creatinina elevada Proteína C-reativa elevada Hipotensão SAPS II elevado
Haddad 2011 (38)	N=119 41 anos HP pré-capilar do grupo 1	HPD + indicação de UTI	Primário: 3 meses: 38%	Taquipnéia Disfunção renal Hiponatremia Piora do jato tricúspide
Huynh 2012 (16)	N=99 51,9 anos Grupo 1 (n=72) e grupo 3 (n=27) APACHE II: 17,2	HPD + indicação de UTI	Primário: Em UTI: 30% Secundário: 6 meses: 40%	Uso crônico de prostanóides Necessidade de VM ou diálise Escore APACHE elevado
Kurzyna 2008 (18)	N=37 44 anos HP pré-capilar do grupo 1 ou 4	HPD + indicação de admissão hospitalar	Primário: Hospitalar: 32%	Classe funcional Elevadas transaminases Hipotensão HP por DTC
Campo 2011 (19)	N=61 55 anos HP pré-capilar grupo 1 ou 4	HPD + indicação de admissão hospitalar	Primário: Hospitalar: 14% Em UTI: 48% Sob DVA: 46% Sob VM: 100%	HP por DTC Hipotensão Hiponatremia Charlson index
Tejawni 2008 (37)	N=63 51 anos HP pré-capilar grupo 1,4 ou 5	HPD + indicação de UTI	Primário: 6 meses: 26,5% 12 meses: 40,8%	Idade elevada Pressão de AD Plaquetopenia Presença de disfunções orgânicas

Legenda: N = número de pacientes; HP = hipertensão pulmonar; HPD: hipertensão pulmonar descompensada; BNP = peptídeo natriurético cerebral; SAPS = Simplified Acute Physiology Score; FR = frequência respiratório; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System; UTI = unidade de terapia intensiva; VM = ventilação mecânica; DTC = doença do tecido conectivo; DVA = drogas vasoativas; AD = átrio direito

6.3 Escore SOFA

Estudos que abordaram pacientes descompensados com HP admitidos em UTI descreveram que a mortalidade na UTI foi associada a escores prognósticos de UTI, como APACHE e SAPS II (16, 17). O escore SOFA é mais simples de aplicar e é útil no momento da admissão na UTI bem como quando avaliado diariamente. O SOFA foi validado como um preditor de mortalidade em doenças crônicas descompensadas na UTI, como câncer, insuficiência hepática crônica, insuficiência cardíaca esquerda e infecção por HIV (48-51).

Até o momento não existem outros estudos que incluíram o SOFA de admissão ou diário na população com HP descompensada. Num estudo recente com mais de 3000 pacientes que incluiu apenas pacientes com insuficiência cardíaca esquerda descompensada e avaliou a performance do SOFA em prever mortalidade hospitalar, para cada 1 ponto de aumento do SOFA de admissão havia um OR de 1,86 com área sob a curva (AUC) de 0,765 para mortalidade hospitalar (50).

No presente estudo os não sobreviventes tiveram um SOFA mais alto na admissão na UTI em comparação com os sobreviventes (8 vs 5; $P < 0,01$), na maioria das vezes refletindo hipoxemia e/ou hipotensão com necessidade com DVA. SOFA mais alto foi associado ao aumento da mortalidade hospitalar OR não ajustado 1,80 (IC95% 1,34 - 2,42). Ajustando para a idade, um SOFA mais elevado foi associado ao aumento da mortalidade hospitalar OR ajustado 1,77 (IC95% 1,32 - 2,38).

Demonstramos que os não sobreviventes tiveram um SOFA mais alto na admissão na UTI do que os sobreviventes tiveram o SOFA confirmando como uma variável associada à mortalidade hospitalar em pacientes com HP descompensada.

6.4 Árvore de decisão

A estratificação de risco ESC/ERS e o SOFA foram imputados em um modelo de árvore de decisão, um modelo preditivo de *machine learning* com resultados facilmente interpretáveis.

O nó superior da árvore de decisão é a estratificação de risco e corresponde ao melhor preditor. O modelo mesclou os grupos de risco baixo e intermediário, e quando combinado ao SOFA, resultou em quatro grupos com mortalidade hospitalar variando de 8,1% a 100%.

O modelo de árvore de decisão pode auxiliar na decisão sobre a admissão na UTI, no planejamento terapêutico e no aconselhamento de pacientes e seus familiares. Nossos achados sugerem que a maioria dos pacientes no grupo de mortalidade hospitalar mais baixa deve ser admitida na UTI e receber tratamento invasivo conforme as recomendações.

Em contraste, os pacientes no grupo de mortalidade hospitalar mais alta podem não ser os melhores candidatos para admissão na UTI e terapias de suporte à vida, como ventilação mecânica invasiva e diálise.

O prognóstico dos grupos extremos é evidente com uma mortalidade de 100% em pacientes ESC/ERS de alto risco e SOFA ≥ 8 , enquanto a mortalidade foi de 8% em pacientes com ESC / ERS de risco baixo / intermediário e SOFA <8 .

O desafio encontra-se nos grupos intermediários da árvore de decisão, com mortalidade hospitalar de 50% e 75%. Para esses pacientes, a decisão não é clara na admissão à UTI, e um *time limited trial* de UTI pode ser tentado. Estudos de UTI com *trial* de UTI foram recomendados para pacientes com câncer com prognóstico indeterminável, e as decisões de tratamento e prognóstico são baseadas na dinâmica das variáveis ao longo dos primeiros dias de permanência na UTI (64, 65).

6.5 Variáveis laboratoriais durante a primeira semana de UTI

Notamos que os não sobreviventes apresentam frequentemente menor $SvcO_2$ e um aumento nos níveis de BNP e lactato arterial durante a primeira semana na UTI. Seria desejável no futuro que estudos com essa população reportassem o comportamento dessas variáveis durante a estadia na UTI. O conhecimento da dinâmica dessas variáveis pode ser útil para ajustar o planejamento terapêutico e entender o curso do paciente crítico com HP descompensada

6.5.1 Valor prognóstico do BNP seriado

O BNP é secretado pelos ventrículos cardíacos e aumenta de acordo com o grau de estiramento do miocárdio, dano e isquemia tecidual.

No cenário ambulatorial, há robusta evidência que o BNP é um poderoso marcador de mortalidade, principalmente quando apresenta piora ao longo do seguimento clínico em meses (5, 66, 67).

No contexto de HP descompensada, em três estudos o BNP de admissão na UTI foi associado a aumento da mortalidade (17, 18, 38). Na única análise prospectiva e seriada de BNP na UTI, no estudo de Strymf e colegas, demonstraram que ao final da primeira semana de UTI, o BNP dos pacientes que não sobreviveram à UTI era significativamente maior do que o que foi medido na admissão(17).

No registro ADHERE (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*), em 70.000 pacientes analisados, o nível elevado de BNP na admissão foi um preditor independente de mortalidade hospitalar na IC esquerda descompensada aguda, independentemente da fração de ejeção e corrigida para diversos confundidores (68).

Em um estudo observacional com 72 pacientes com IC esquerda descompensada, notou-se correlação estatística entre a queda no nível de BNP ao longo da internação e redução de mortalidade. Os pacientes que receberam alta com BNP menor que na admissão tiveram menor mortalidade e menos readmissões em 30 dias (69).

Redução do BNP durante a admissão foi avaliado em um outro estudo prospectivo com 105 pacientes, o qual notou que uma queda de 10% no BNP de admissão antes da alta apresentava efeito protetor em relação a desfecho composto de mortalidade após a alta e readmissão (HR 0.84, IC95% 0.77–0.90; $P < 0.01$) (70).

No contexto de TEP agudo, em uma primeira metanálise incluindo 16 estudos, o BNP elevado >100 pg/ml na admissão, apresentou associação com mortalidade hospitalar - OR 6,0 (IC95% 1,31-27,43; $P 0,02$) (71).

Na última metanálise a apreciar esse tema, em 2015, houve aumento de mortalidade relacionada a BNP >100 pg/ml na admissão de pacientes com TEP com OR 7,98 (IC95% 4,34-14,67 $P < 0,05$). Esse achado teve com sensibilidade de 86% (IC95% 77-93) porém baixa especificidade de 51% (IC95% 48-53), o ROC-AUC para mortalidade por todas as causas foi 0,83 (72).

O conjunto de achados sugere que a medida pontual e/ou seriada do BNP pode auxiliar a individualizar o tratamento em alguns casos e poderia reduzir a necessidade de monitoramento hemodinâmico invasivo em pacientes selecionados. Apesar das flutuações do BNP a depender das intervenções clínicas, o conjunto de estudos sugerem que o BNP pode ser usado como um marcador de prognóstico dinâmico nesses pacientes com HP descompensada.

No presente estudo o BNP de admissão não diferiu entre sobreviventes e não sobreviventes, notamos que apenas tardiamente, quando medido entre o sexto e sétimo dia de UTI, o BNP foi maior em não sobreviventes. Acreditamos que mais estudos serão necessários para determinar a validade da monitorização do BNP no contexto da HP descompensada.

6.5.2 Valor prognóstico do lactato arterial seriado

A hiperlactatemia historicamente é considerada um marcador de gravidade do choque, uma vez que representa a necessidade de respiração celular anaeróbia no contexto da hipoperfusão tecidual (73). Em pacientes críticos com hiperlactatemia à admissão da UTI, o *clearance* de lactato após a primeira hora de tratamento está associado redução da mortalidade hospitalar (74).

O choque cardiogênico é um estado grave de hipoperfusão sistêmica devido à disfunção cardíaca direita ou esquerda, frequentemente resultando em falência de múltiplos órgãos. A mortalidade, tanto hospitalar como geral, é inaceitavelmente elevada(73).

No estudo *CardShock* que por sua vez contemplou uma maioria de casos de choque cardiogênico por IC esquerda descompensada, para cada 1 mmol/L de lactato acima de 2 mmol/L notou-se um HR 1,4 (IC 95% 1,2-1,6; $p < 0,01$) para aumento de mortalidade hospitalar (75).

Em um estudo italiano com 270 pacientes admitidos por embolia pulmonar aguda, a presença de lactato arterial > 2 mmol/L na admissão, comparada a lactato < 2 mmol/L foi associada a alto risco de morte independentemente da presença de choque ou hipotensão, disfunção ventricular direita no ecocardiograma ou níveis de troponina (HR 11.67; IC95% 3.32-41.03) (76).

Até o momento nenhum estudo avaliou a utilidade prognóstica do lactato arterial na HP descompensada, seja na admissão ou de forma seriada. No presente estudo o lactato do sangue arterial foi semelhante entre sobreviventes e não sobreviventes na admissão à UTI e no primeiro, segundo e terceiro dias após a admissão. No entanto, o lactato arterial foi significativamente maior em não sobreviventes nos últimos dois dias da primeira semana.

Nossos achados sugerem que possivelmente o aumento incremental de lactato ao longo da internação pode estar relacionado a mortalidade hospitalar, porem são necessários mais estudos para avaliar esse tema.

6.5.3 Valor prognóstico da saturação venosa central de oxigênio seriada

Para melhor entendimento da hipoperfusão tecidual e do equilíbrio entre o fornecimento e o consumo de oxigênio nos tecidos, pode se medir a SvcO₂, pontualmente ou de forma seriada. A medida de SvcO₂ costuma ser mais útil que medir de forma invasiva do DC por um cateter de artéria pulmonar e, de fato, SvcO₂ pode ser usado para estimar o DC usando a equação de Fick. Apesar de uma SvcO₂ $\geq 65-70\%$ ser geralmente considerado um marcador de adequado débito cardíaco, esse marcador deve ser interpretado no conjunto clinico-laboratorial do paciente (77).

No contexto ambulatorial de HP, um estudo observacional de 2002 com 178 pacientes tratados com epoprostenol demonstrou que um SvO₂ mista < 62% foi associada com maior mortalidade em 3 meses HR 2.64 (IC 95% 1.41–4.95; P<0.01) (78). A correlação entre SvcO₂ e SvO₂ mista é forte e foi avaliada num estudo com 27 pacientes com HAP usando epoprostenol, e houve forte correlação positiva entre essas variáveis (r=0,91; P<0,01) (79).

Na diretriz de HP de 2015 também se abordam os *cutoffs* para SvO₂. Menor mortalidade é vista nos pacientes que mantêm ao longo do seguimento de um ano, um CCD ambulatorial com SvO₂ > 65% comparado que os que apresentam SvO₂ < 60% (5).

Com base nesses estudos nota-se que talvez o mais importante é acompanhar a tendência desse marcador ao longo do tempo e evitar conclusões com medidas pontuais.

O estudo mais famoso a abordar medidas seriadas de SvcO₂ foi o *trial* EGDT – *Early Goal Directed Therapy*. Nesse estudo, o algoritmo de atendimento padronizado à sepse incluía medidas de SvcO₂ e o conjunto de todas medidas propostas reduziu a mortalidade em sepse (80). Atualmente o estado da arte no tratamento da sepse já não mais inclui a estratégia baseada em ScvO₂ de forma rotineira na admissão ou seriada (81).

No âmbito da terapia intensiva, um estudo observacional com 98 pacientes críticos admitidos por diversas causas notou que uma SvcO₂ inferior a 60% na admissão na UTI estava associada a uma maior mortalidade em UTI comparada a quem foi admitido com SvcO₂ maior que 60% (29% vs 17%, P<0,05). No entanto, as variações seriadas na ScvO₂ ao longo da estadia não foram relacionadas à mortalidade (82).

Estudo prospectivo e randomizado com 403 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca eletiva comparou estratégia de manter SvO₂ >70% e lactato em <2 mmol/L nas primeiras oito horas de UTI versus cuidados de suporte habituais. Nesse estudo houve redução da estadia hospitalar (7 vs 8 dias, P <0,05) nos pacientes que alcançaram essa meta, porém sem mudança de mortalidade hospitalar (83).

Com relação ao valor da SvcO₂ na insuficiência cardíaca esquerda, um estudo prospectivo com 60 pacientes com fração de ejeção < 50% e IC

descompensada em uso de inotrópicos, demonstrou que uma $SvcO_2 < 60\%$ na admissão a despeito do tratamento, foi associado a um maior desfecho composto de morte, transplante urgente ou suporte circulatório mecânico urgente. Os pacientes em geral eram admitidos com $SvcO_2$ mediana de 57% porem na medida seriada 24h depois, a $SvcO_2$ era uma mediana de 58% nos que morreram (apesar de doses altas de vasopressores, inotrópicos e diuréticos) e 65% nos sobreviventes ($P < 0,01$) (84).

No presente estudo a $SvcO_2$ foi semelhante entre sobreviventes e não sobreviventes na admissão na UTI e no primeiro e segundo dias após a admissão. No entanto, $SvcO_2$ foi significativamente menor em não sobreviventes no terceiro dia de UTI e nos últimos dois dias da primeira semana

Até o momento não existem outros estudos que compararam $SvcO_2$ no contexto de HP descompensada. O presente estudo reforça o valor desse marcador quando usado de forma seriada, sendo possível que seja útil ao menos como um preditor tardio de mortalidade hospitalar. Não se sabe se o tratamento rotineiro guiado por $ScvO_2$ visando níveis mais altos ou normais de $ScvO_2$ pode impactar desfechos clínicos.

6.6 Relevância do estudo

Nossos resultados destacam os seguintes pontos fortes:

Em primeiro lugar, sugerimos a incorporação da estratificação de risco ESC/ERS combinada com SOFA como preditores de mortalidade hospitalar em pacientes admitidos em UTI com HP descompensada. A estratificação de risco ESC/ERS e o SOFA podem ser incorporados em um modelo de árvore de decisão, permitindo resultados facilmente interpretáveis.

Em segundo lugar, os exames laboratoriais comumente alterados em pacientes descompensados com HP e o SOFA monitorados sequencialmente durante a primeira semana na UTI podem contribuir para melhor compreensão e individualizar a avaliação de prognóstico e mortalidade.

Terceiro, nossos resultados podem contribuir para uma admissão na UTI centrada no paciente, oportuna, segura e equitativa, com foco na reversão imediata da disfunção orgânica aguda em pacientes com melhor prognóstico e

ponderando a admissão e os tratamentos invasivos na UTI em pacientes com prognóstico reservado.

6.7 Limitações do Estudo

Nosso estudo também tem várias limitações.

Trata-se de estudo natureza observacional e retrospectiva com reduzido número de pacientes e risco de vieses inerentes a estudos observacionais. O uso de gráficos acíclicos foi uma oportunidade de reforçar nossa hipótese da gravidade basal e aguda influenciando desfecho e auxiliou na identificação das variáveis que são confundidoras ou mediadoras na análise. Isso permitiu o desenvolvimento de uma análise robusta e em linha com as recomendações para estudos observacionais.

Ao longo de 6 anos, incluímos 73 pacientes. Embora essa amostra possa parecer pequena, é maior do que as amostras da maioria dos estudos anteriores que incluíram uma população de HP, muito mais heterogênea. Aumentar o tamanho da amostra provavelmente não seria viável devido à raridade das condições estudadas, o que inviabiliza estudos prospectivos com N grande numa janela de poucos anos.

Transplante pulmonar urgente, dispositivos de assistência cardíaca e epoprostenol geralmente não estão disponíveis nos países em desenvolvimento. Embora a mortalidade de 1 ano após o transplante bilateral de pulmão com oxigenação por membrana extracorpórea intraoperatória para HP grave em centros experientes seja atualmente em torno de 10% (85, 86) esse benefício de sobrevida se aplica em pacientes ambulatoriais estáveis e o benefício para pacientes criticamente enfermos descompensados com uma combinação de HP e disfunção orgânica aguda é desconhecida.

Apesar da indisponibilidade de recursos, a mortalidade na UTI no presente estudo teve a mesma ordem de magnitude dos estudos anteriores, sugerindo que o uso criterioso de medicamentos de balanço hídrico, inotrópicos, vasopressores e HP por meio de uma equipe experiente em HP são a pedra angular dos melhores cuidados de suporte para pacientes descompensados com HP.

Incluimos pacientes com HAP e HPTEC, evitando a extrapolação de nossos resultados para outros grupos de HP. No entanto, nossos resultados permaneceram inalterados após serem ajustados pela classificação de HP (HAP ou HPTEC), que não foi associada à mortalidade hospitalar.


7 CONCLUSÃO

7. Conclusão


A mortalidade hospitalar de pacientes com HP descompensada após admissão não planejada em UTI permanece inaceitavelmente alta. A versão simplificada da estratificação de risco da HP da ESC/ERS e a gravidade das disfunções orgânicas na admissão da UTI medida pelo SOFA estão associadas à mortalidade hospitalar. A combinação da estratificação de risco da HP com o SOFA da admissão em UTI fornece uma abordagem prática em uma árvore de decisão, que pode ser usada para o planejamento da admissão em UTI e aconselhamento dos pacientes e famílias em relação a prognóstico.

8.1 Aprovação do comitê de ética em pesquisa

4809/19/028



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Desfechos de pacientes com hipertensão arterial pulmonar descompensada admitidos em Unidade de Terapia Intensiva

Pesquisador: Pedro Caruso

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 10626919.7.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.317.990

Apresentação do Projeto:

Estudo retrospectivo com consulta a prontuários, que incluirá pacientes com hipertensão pulmonar do tipo I e IV que precisaram de internação não planejada na UTI por descompensação da hipertensão.

Objetivo da Pesquisa:

Determinar e analisar fatores prognósticos e desfechos clínicos de pacientes com hipertensão arterial pulmonar descompensada internados em UTI

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Trata-se de estudo retrospectivo sem risco para os pacientes.

Benefícios:

Futuros pacientes poderão se beneficiar do conhecimento gerado

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

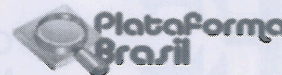
Trata-se de estudo com a finalidade de Doutorado de MARCOS VINICIUS FERNANDES GARCIA com orientação de Prof. Dr. PEDRO CARUSO.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Página 01 de 03



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.317.990

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Recomendações:

Sem sugestões.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sugiro aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1301203.pdf	29/03/2019 12:59:15		Aceito
Outros	Cronograma.pdf	29/03/2019 12:58:54	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DETALHADO.pdf	29/03/2019 12:57:59	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Dec_custos.pdf	29/03/2019 12:57:35	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Carta_pos.pdf	29/03/2019 12:57:12	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	FR_SGP_ASSINADO.pdf	29/03/2019 12:56:48	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Folha de Rosto	FR_PB_ASSINADA.pdf	29/03/2019 12:56:33	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.317.990

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 10 de Maio de 2019

Assinado por:

ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO
15 / 05 / 2019

Fabiana

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo 8.2 Ficha de coleta de dados

NOME
RGHC
Origem (UTI Pneumo HC/UTI Pneumo InCor/UTI Cardiologia)
Sexo M/F
Idade em anos
Dia de admissão na UTI
Permanencia na UTI em dias
Dia de alta da UTI
Permanencia hospitalar em dias
Dia de alta do hospital
Última passagem hospitalar
Sobrevida em dias após admissão hospitalar
Sobrevida em dias após admissão na UTI
Sobrevida em dias após alta hospitalar
Tratamentos invasivos na UTI: Necessitou de ventilação mecânica, dialise, drogas vasoativas, ECMO, transplante, cateter central ou de artéria pulmonar)
Grupo da HP (1 ou 4, se 1, qual etiologia)
Causa da piora clínica categorizada (infecção, hipervolemia, ma adesão, etc.)
SAPS 3 na admissão da UTI
Óbito em UTI S/N
Óbito hospitalar S/N
Óbito em 28 dias após admissão S/N
Peso real, peso ideal, altura e IMC
SOFA da admissão, do D1, D2 e D3 na UTI
Gasometria arterial de admissão na UTI com lactato
Gasometria venosa central – SvcO ₂ de admissão
TGO, TGP e Bilirrubinas na admissão na UTI
Escala de coma de Glasgow na adimssão em UTI
Contagem de plaquetas na admissão em UTI
Sódio, potássio, Creatinina e uréia na admissão em UTI
Comorbidades (descritivo)
Comorbidades catergoriado pelo índice Charlson
Frequencia cardíaca, pressão arterial média e frequencia respiratória de admissão
Diurese nas primeiras 24h após admissão em UTI
Curva de SvcO ₂ após admissão, no D1, D2, D3 e D6-6 de UTI
Curva de lactato após admissão, no D1, D2, D3 e D6-6 de UTI
Curva de BNP após admissão, no D1, D2, D3 e D6-6 de UTI
Dosagem de troponina na admimssão em UTI
Proteína C-reativa na admissão em UTI
Relativo a última consulta ambulatorial nos ultimos 6 meses (classe funcional, ultimo cateterismo direito, tratamento para HP, uso de O ₂ , estratificacao ERS/ESC)

Anexo 8.3 – Publicação de pôster em congressos internacionais

American Thoracic Society Meeting 2020

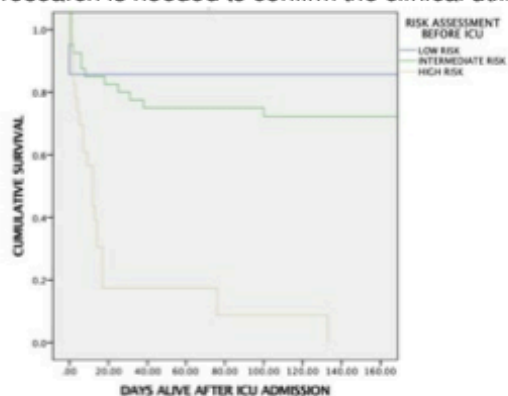
Am J Respir Crit Care Med 2020;201:A2053

A Simplified Pulmonary Hypertension Risk Assessment as a Predictor of In-Hospital Mortality and Survival After an Acute Decompensation Requiring Intensive Care Unit Admission

M. Garcia, R. Souza, P. Caruso; Divisao de Pneumologia, Instituto do Coracao, Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo, SP, BR, Sao Paulo, Brazil.

Corresponding author's email: marcosfg22@hotmail.com

RATIONALE: The European Cardiology and Respiratory societies (ESC/ERS) provides a simplified tool for risk assessment of patients with pulmonary hypertension (PH), focusing on long-term prognosis and to guide treatment decisions, classifying patients in high, medium and low-risk profile. It is unclear whether this risk stratification is associated with in-hospital mortality following an unplanned admission in the ICU due to acute decompensation of the PH.**METHODS:** We studied 70 consecutive patients with pre-capillary PH admitted in the ICU. The risk assessment was retrospectively calculated using data routinely collected of the latest outpatient clinic visit, including demographics, echocardiogram and right heart catheterization data. The primary outcome was in-hospital mortality and we also evaluated 6-month survival after using Kaplan-Meier analysis and log-rank test to verify mortality rates between the three risk strata.**RESULTS:** The observed in-hospital mortality rate was 41.3% and increased to 51.4% at six months after ICU follow-up. In-hospital mortality was 14% in the low-risk strata (n=1/7), 20% in the intermediate-risk group (n=8/40) and 87% in the high-risk group (n=20/23). Mortality rates in-hospital and survival after 6-months were significantly different between the three risk strata (p<0.01).**CONCLUSION:** The high-risk strata was associated with a higher mortality during and after ICU admission in this cohort. In addition, our data show that low or intermediate-risk profile may be associated with a reduced mortality and better outcomes after hospital discharge. Further research is needed to confirm the clinical utility of these findings.



American Thoracic Society Meeting 2020

Am J Respir Crit Care Med 2020;201:A2045

Sofa Score as a Predictor of In-Hospital Mortality After an Unplanned ICU Admission in Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

M. Garcia, R. Souza, P. Caruso; Divisao de Pneumologia, Instituto do Coracao, Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo, SP, BR, Sao Paulo, Brazil.

Corresponding author's email: marcosfg22@hotmail.com

RATIONALE: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a rare complication of acute pulmonary embolism, characterized by obstructions of pulmonary arteries associated with small vessel arteriopathy, and should be treated by pulmonary endarterectomy when possible. In inoperable patients, only medical therapy can be offered, and this condition is associated with a significantly reduced survival compared to surgery. How outcomes are affected after an unplanned ICU admission due to acute decompensation of the pulmonary hypertension is unknown.**METHODS:** We studied consecutive inoperable CTEPH patients that required an unplanned ICU admission due to acute decompensation of PH. The primary outcome was in-hospital mortality. We investigated clinical and laboratorial data at admission, during the first week in the ICU and outcome after discharge with t-tests, chi-square and Kaplan Meier curves.**RESULTS:** A total of 24 patients were enrolled between 2014-2019, median age was 51 years (37-62), 15/24 (62%) were females, 6-min walking-test distance median was 337 meters (251-399), right atrial pressure 21 mmHg (14-25) and cardiac index 3.9 L/min (2.7-3.95) at last assessment. In-hospital mortality was 50% (12/24) and SOFA score at admission was associated with survival, depicted by a median 6 (5-8) in nonsurvivors versus 4 (3-6) in survivors ($p=0.008$). The long-term survival was high after the hospital discharge, because there were no deaths six months after discharge. SOFA was a useful tool to identify patients with a higher mortality risk during the follow up when stratified in groups (<5, 5-8 or >8), as depicted by Fig.2 in the Kaplan Meier survival curve ($p 0.018$, log-rank).**CONCLUSION:** CTEPH is a complex condition and when thromboendarterectomy is impossible, the in-hospital mortality is high as 50%. The SOFA score at admission and assessed daily during the three first days is associated with in-hospital mortality and 6-month survival.

American Thoracic Society Meeting 2019

Am J Respir Crit Care Med 2019;199:A5086

Prognostic Factors and Hospital Mortality in Patients with Acute Decompensated Pulmonary Arterial Hypertension Admitted to ICU

M. Garcia, B. R. Macedo, R. Souza, P. Caruso; Pulmonary Division, Heart Institute, Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine, University of São Paulo, Sao Paulo, Brazil.

Corresponding author's email: marcosfg22@hotmail.com

RATIONALE: Pulmonary arterial hypertension (PAH) remains a significant cause of mortality. Precapillary pulmonary hypertension may occur in PAH or in chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Acute decompensated pulmonary arterial hypertension is the clinical situation secondary to acute right ventricle failure and has infection and disease progression despite appropriate treatment as common triggers. Despite the recent treatment improvements, the mortality of patients with decompensated pulmonary arterial hypertension remains high and unchanged. **METHODS:** Retrospective, single-centre study involving consecutive patients admitted to Intensive Care Unit (ICU). Demographic, laboratorial and treatment data were recorded on admission and during ICU stay. The primary outcome was hospital mortality. **RESULTS:** Forty-seven patients were included. Median age at admission was 50 (34-61) years. Most of patients were female (70.2%). Twenty-nine patients (61.7%) had group 1 PAH and the remaining cases were classified as group 4 (CTEPH). Median length of stay in the ICU was 9 days. The primary reasons for ICU admission were infections (55.3%) and disease progression (19.1%), four patients were admitted due to acute cardiac arrhythmias. Hospital mortality was 48.9% and was strongly associated with Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score [OR 1.99 (1.29 to 3.08), $p=0.002$] and arterial lactate [OR 1.10 (1.01 to 1.26), $p = 0.04$] on ICU admission. Hospital mortality did not differ between group 1 x group 4 ($p=0.38$). Classic parameters as ProBNP levels, central venous O₂ saturation (SvO₂) and troponin were not associated with hospital mortality. Ambulatorial pulmonary hypertension pharmacological treatment and the most recent pulmonary artery catheter findings prior to ICU admission were similar between survivors and nonsurvivors. All patients who underwent on mechanical ventilation (17%) died in ICU. **CONCLUSIONS:** Hospital mortality in the present study was 48.9% and it is similar to previous studies. The prognostic factors associated with hospital mortality were the organ dysfunctions measured by the SOFA score and arterial lactate. The triggers of decompensation, the group (PAH vs CTEPH), use of arterial pulmonary catheter, ProBNP levels, SvO₂ and troponin were not associated with hospital mortality.

8.4 Artigos científicos publicados

8.4.1 Publicação do artigo original da tese

O artigo original da tese foi publicado no *Respiratory Medicine* (IF 3.4)

DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106685

Respiratory Medicine 190 (2021) 106685



Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/rmed



Original Research

Outcomes and prognostic factors of decompensated pulmonary hypertension in the intensive care unit

Marcos Vinicius Fernandes Garcia ^{a,*}, Rogerio Souza ^a, Eduardo Leite Vieira Costa ^{a,b}, Caio Julio Cesar Santos Fernandes ^a, Carlos Viana Poyares Jardim ^a, Pedro Caruso ^{a,c}

^a *Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil*

^b *Research and Education Institute, Hospital Sirio-Libanês, São Paulo, Brazil*

^c *Intensive Care Unit, AC Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil*



ARTICLE INFO

Keywords:

Intensive care unit
Pulmonary hypertension
Pulmonary arterial hypertension
Chronic thromboembolic pulmonary hypertension
SOFA score
ESC/ERS risk assessment

ABSTRACT

Background: Patients with acute decompensation of pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) admitted to intensive care unit (ICU) have high in-hospital mortality. We hypothesized that pulmonary hypertension (PH) severity, measured by a simplified version of European Society of Cardiology/European Respiratory Society (ESC/ERS) risk assessment, and the severity of organ dysfunction upon ICU admission, measured by sequential organ failure assessment score (SOFA) were associated with in-hospital mortality in decompensated patients with PAH and CTEPH. We also described clinical and laboratory variables during ICU stay.

Methods: Observational study including adults with decompensated PAH or CTEPH with unplanned ICU admission between 2014 and 2019. Multivariate logistic regression models were used to evaluate the association of ESC/ERS risk assessment and SOFA score with in-hospital mortality. ESC/ERS risk assessment and SOFA score were included in a decision tree to predict in-hospital mortality.

Results: 73 patients were included. In-hospital mortality was 41.1%. ESC/ERS high-risk group (adjusted odds ratio = 95.52) and SOFA score (adjusted odds ratio = 1.80) were associated with in-hospital mortality. The decision tree identified four groups with in-hospital mortality between 8.1% and 100%. Nonsurvivors had a lower central venous oxygen saturation, higher arterial lactate and higher brain natriuretic peptide in the end of first week in the ICU.

Conclusions: High-risk on a simplified version of ERS/ESC risk assessment and SOFA score upon ICU admission are associated with in-hospital mortality. A decision tree based on ESC/ERS risk assessment and SOFA score identifies four groups with in-hospital mortality between 8.1% and 100%.

1. Introduction

Pulmonary hypertension (PH) is characterized by elevated pulmonary artery pressure often leading to right ventricle failure. PH results from different pathophysiological mechanisms and the predominance of one of these mechanisms determines the classification into five groups. Pulmonary arterial hypertension (PAH) (group 1) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) (group 4) are rare and progressive diseases characterized by precapillary involvement. PAH and CTEPH may be clinically and functionally indistinguishable [1,2]. Patients with PAH and CTEPH may experience an acute clinical decompensation triggered by infection, hypervolemia, pregnancy,

noncompliance with treatment, arrhythmias, or disease progression despite appropriate therapy. Decompensated patients should be admitted to intensive care unit (ICU) to treat the triggering event and for organ support with inotropes, vasopressors, fluid balance control, and other life-sustaining therapies [3–6].

Despite ICU admission, in-hospital mortality of acute decompensation of PH is high and the variables associated with in-hospital mortality have been poorly addressed, hindering the prognostication. Determining prognosis at ICU admission is indispensable for proper therapeutic planning, and counseling of patients and relatives [7–10].

The European Society of Cardiology/European Respiratory Society (ESC/ERS) risk assessment is a multidimensional approach

* Corresponding author. Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44, 8th floor, Respiratory ICU, São Paulo, SP, PO box: 05403-900, Brazil.
E-mail address: marcos_garcia@usp.br (M.V.F. Garcia).

<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106685>

Received 9 July 2021; Received in revised form 26 October 2021; Accepted 8 November 2021

Available online 20 November 2021

8.4.2 Outras publicações relacionadas à tese

Na publicação abaixo utilizamos nossa coorte para validar um escore de predição de mortalidade hospitalar em pacientes com HP descompensada.

DOI: 10.1183/23120541.00006-2022



ERJ OPEN RESEARCH
CORRESPONDENCE
M.V.F. GARCIA ET AL.

External validation of the OPALS prediction model for in-hospital mortality in patients with acute decompensated pulmonary hypertension

Copyright ©The authors 2022

This version is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial Licence 4.0. For commercial reproduction rights and permissions contact permissions@ersnet.org

Received: 5 Jan 2022
Accepted: 21 Jan 2022

To the Editor:

We were very pleased to read the article “Critical care outcomes in patients with pre-existing pulmonary hypertension: insights from the ASPIRE registry”, recently published in *ERJ Open Research* [1].

In that paper, the authors conducted a retrospective cohort study in the UK and described an exploratory score named OPALS, which was associated with in-hospital mortality in critical patients admitted due to acute decompensated pulmonary hypertension (PH).

We recently published the results of our multicentre retrospective cohort study, based on electronic healthcare records from January 2014 to December 2019 in two university-based hospitals in Sao Paulo, Brazil [2]. We included 73 patients with acute decompensated PH groups 1 and 4 after an unplanned intensive care unit admission (ICU); only medical admissions were included. There were no missing data for any of the variables of interest. We developed and internally validated a machine learning derived decision tree model to predict in-hospital mortality of patients admitted due to acute decompensated PH. In our study, the European Respiratory Society/European Society of Cardiology PH risk assessment and Sequential Organ Failure Assessment Score were predictors of in-hospital mortality.

Predicting outcomes early at ICU admission may be useful for decision-making in terms of interventions and to understand the clinical course of acute decompensated PH [3, 4]. We aimed to test and externally validate the OPALS score in our cohort according to the TRIPOD checklist for transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis [5].

The OPALS scale runs from 0 to 5 points, based in variables related to the severity of acute illness at admission: oxygen (oxygen saturation measured by pulse oximetry/inspiratory oxygen fraction (S_{pO_2}/F_{iO_2}) ratio ≤ 185) (1 point); platelets $\leq 196 \times 10^9 L^{-1}$ (1 point); age ≥ 37.5 years (1 point); lactate $\geq 2.45 mmol \cdot L^{-1}$ (1 point); and sodium $\leq 130.5 mmol \cdot L^{-1}$ (1 point). Higher scores were associated with higher mortality in the original study.

To test the hypothesis that the OPALS score was associated with in-hospital mortality in our cohort, we employed multivariate logistic regression. We evaluated the predictive performance of the OPALS score, examining the calibration and discrimination of the regression model. Calibration was evaluated by plotting observed proportions versus predicted probabilities, and by calculating the calibration slope and intercept. Discrimination was assessed with the area under the receiver operating characteristic curve (AUC-ROC). Statistical analyses were performed using SPSS software (version 23.0: IBM, Armonk, NY, USA). A p-value ≤ 0.05 was considered significant.

Our cohort had fewer patients (73 medical patients) than the original OPALS cohort (242 total patients, 147 medical patients) but was similar regarding demographics, PH severity and in-hospital mortality. Compared to the OPALS cohort, our patients were of similar age (median age 48 versus 52 years), sex (females 75% versus 68.2%), type of PH (group 1 64% versus 67%). Severity of PH based on the number of patients in New York Heart Association functional class III–IV was similar (76.3% versus 83.5%).



Shareable abstract (@ERSpublications)

In this external validation of the OPALS prediction model for in-hospital mortality in patients with acute decompensated pulmonary hypertension admitted to the intensive care unit, discrimination was very good and similar to the derivation cohort <https://bit.ly/3sa8oQy>

Cite this article as: Garcia MVF, Souza R, Caruso P. External validation of the OPALS prediction model for in-hospital mortality in patients with acute decompensated pulmonary hypertension. *ERJ Open Res* 2022; 8: 00006-2022 [DOI: 10.1183/23120541.00006-2022].

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
2. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 Suppl S):13S-24S.
3. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023-30.
4. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30(1):104-9.
5. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119.
6. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*. 2012;142(2):448-56.
7. Alves JL, Gavilanes F, Jardim C, Fernandes CJCD, Morinaga LTK, Dias B, et al. Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: results from a registry of incident Brazilian cases. *Chest*. 2015;147(2):495-501.
8. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2257-64.
9. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*. 2013;41(2):462-8.

10. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973-81.
11. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
12. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D92-9.
13. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(3):702-10.
14. Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, Kim NH, Test VJ, Ben-Yehuda O, et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation*. 2009;120(13):1248-54.
15. Auger WR, Kim NH, Kerr KM, Test VJ, Fedullo PF. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2007;28(1):255-69, x.
16. Huynh TN, Weigt SS, Sugar CA, Shapiro S, Kleerup EC. Prognostic factors and outcomes of patients with pulmonary hypertension admitted to the intensive care unit. *J Crit Care*. 2012;27(6):739.e7-13.
17. Sztrymf B, Souza R, Bertoletti L, Jais X, Sitbon O, Price LC, et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1286-93.
18. Kurzyna M, Zylkowska J, Fijałkowska A, Florczyk M, Wieteska M, Kacprzak A, et al. Characteristics and prognosis of patients with decompensated right ventricular failure during the course of pulmonary hypertension. *Kardiol Pol*. 2008;66(10):1033-9; discussion 40-1.
19. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, Zaiman AL, Hummers LK, Boyce D, et al. Outcomes of hospitalisation for right heart failure in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2011;38(2):359-67.
20. Jentzer JC, Mathier MA. Pulmonary Hypertension in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med*. 2016;31(6):369-85.

21. Naeije R, Manes A. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2014;23(134):476-87.
22. Ryan JJ, Archer SL. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension: disorders of metabolism, angiogenesis and adrenergic signaling in right ventricular failure. *Circ Res.* 2014;115(1):176-88.
23. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115(5):343-9.
24. Hoepfer MM, Granton J. Intensive care unit management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(10):1114-24.
25. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D22-33.
26. Savale L, Weatherald J, Jaïs X, Vuillard C, Boucly A, Jevnikar M, et al. Acute decompensated pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017;26(146).
27. Bauer SR, Tonelli AR. Beyond the evidence: treating pulmonary hypertension in the intensive care unit. *Crit Care.* 2014;18(5):524.
28. Coz Yataco A, Aguinaga Meza M, Buch KP, Disselkamp MA. Hospital and intensive care unit management of decompensated pulmonary hypertension and right ventricular failure. *Heart Fail Rev.* 2016;21(3):323-46.
29. Olsson KM, Halank M, Egenlauf B, Fistera D, Gall H, Kaehler C, et al. Decompensated right heart failure, intensive care and perioperative management in patients with pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018;272S:46-52.
30. Greyson CR. The right ventricle and pulmonary circulation: basic concepts. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(1):81-95.
31. Ventetuolo CE, Klinger JR. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(5):811-22.
32. Price LC, Wort SJ, Finney SJ, Marino PS, Brett SJ. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. *Crit Care.* 2010;14(5):R169.

33. Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, Winkler J, Wilkens H, Höper MM, et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group. *Ann Intern Med.* 2000;132(6):435-43.
34. Sitbon O, Jaïs X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J.* 2014;43(6):1691-7.
35. Olsson KM, Simon A, Strueber M, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in nonintubated patients as bridge to lung transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10(9):2173-8.
36. Delcroix M, Naeije R. Optimising the management of pulmonary arterial hypertension patients: emergency treatments. *Eur Respir Rev.* 2010;19(117):204-11.
37. Tejwani V, Patel DC, Zein J, Guzman JA, Diaz-Guzman E, Mireles-Cabodevila E, et al. Survival After an ICU Hospitalization for Pulmonary Hypertension. *Chest.* 2018;154(1):229-31.
38. Haddad F, Peterson T, Fuh E, Kudelko KT, de Jesus Perez V, Skhiri M, et al. Characteristics and outcome after hospitalization for acute right heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ Heart Fail.* 2011;4(6):692-9.
39. Hoepfer MM, Galié N, Murali S, Olschewski H, Rubenfire M, Robbins IM, et al. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(3):341-4.
40. Gombert-Maitland M, Bull TM, Saggarr R, Barst RJ, Elgazayerly A, Fleming TR, et al. New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D82-91.
41. Jardim C, Souza R. Biomarkers and prognostic indicators in pulmonary arterial hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(6):556.
42. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2017;50(2).
43. Hoepfer MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015

European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017;50(2).

44. Hoeper MM, Pittrow D, Opitz C, Gibbs JSR, Rosenkranz S, Grünig E, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2018;51(3).

45. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-75.

46. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, Maclsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA*. 2017;317(3):290-300.

47. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.

48. Maphula RW, Laher AE, Richards GA. Patterns of presentation and survival of HIV-infected patients admitted to a tertiary-level intensive care unit. *HIV Med*. 2020;21(5):334-41.

49. Costa RT, Nassar AP, Caruso P. Accuracy of SOFA, qSOFA, and SIRS scores for mortality in cancer patients admitted to an intensive care unit with suspected infection. *J Crit Care*. 2018;45:52-7.

50. Elias A, Agbarieh R, Saliba W, Khoury J, Bahouth F, Nashashibi J, et al. SOFA score and short-term mortality in acute decompensated heart failure. *Sci Rep*. 2020;10(1):20802.

51. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.

52. Jentzer JC, Bennett C, Wiley BM, Murphree DH, Keegan MT, Gajic O, et al. Predictive Value of the Sequential Organ Failure Assessment Score for Mortality in a Contemporary Cardiac Intensive Care Unit Population. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(6).
53. Jentzer JC, Bennett C, Wiley BM, Murphree DH, Keegan MT, Barsness GW. Predictive value of individual Sequential Organ Failure Assessment sub-scores for mortality in the cardiac intensive care unit. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216177.
54. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
55. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med.* 2005;31(10):1345-55.
56. Vieillard-Baron A, Naeije R, Haddad F, Bogaard HJ, Bull TM, Fletcher N, et al. Diagnostic workup, etiologies and management of acute right ventricle failure : A state-of-the-art paper. *Intensive Care Med.* 2018.
57. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(4):344-9.
58. Textor J, van der Zander B, Gilthorpe MS, Liskiewicz M, Ellison GT. Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package 'dagitty'. *Int J Epidemiol.* 2016;45(6):1887-94.
59. Lederer DJ, Bell SC, Branson RD, Chalmers JD, Marshall R, Maslove DM, et al. Control of Confounding and Reporting of Results in Causal Inference Studies. Guidance for Authors from Editors of Respiratory, Sleep, and Critical Care Journals. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(1):22-8.
60. Peugh JL. A practical guide to multilevel modeling. *J Sch Psychol.* 2010;48(1):85-112.

61. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(12):1373-9.
62. Biggs D, De Ville BaS, E. A method of choosing multiway partitions for classification and decision trees. *Journal of Applied Statistics.* 1991;18:49-62.
63. Youden W. Index for rating diagnostic tests. *Cancer [Internet].* 1950; Jan;3(1):32-5.
64. Shrime MG, Ferket BS, Scott DJ, Lee J, Barragan-Bradford D, Pollard T, et al. Time-Limited Trials of Intensive Care for Critically Ill Patients With Cancer: How Long Is Long Enough? *JAMA Oncol.* 2016;2(1):76-83.
65. Lecuyer L, Chevret S, Thiery G, Darmon M, Schlemmer B, Azoulay E. The ICU trial: a new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2007;35(3):808-14.
66. Leuchte HH, El Nounou M, Tuerpe JC, Hartmann B, Baumgartner RA, Vogeser M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest.* 2007;131(2):402-9.
67. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2000;102(8):865-70.
68. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M, Investigators ASACa. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(19):1943-50.
69. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(2):386-91.
70. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(4):635-41.

71. Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2008;34(12):2147-56.
72. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Shetty A, Al Masalmeh O, et al. Prognostic Value of Biomarkers in Acute Non-massive Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lung.* 2015;193(5):639-51.
73. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1726-34.
74. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleeswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(6):752-61.
75. Harjola VP, Lassus J, Sionis A, Køber L, Tarvasmäki T, Spinar J, et al. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(5):501-9.
76. Vanni S, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Socci F, et al. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med.* 2013;61(3):330-8.
77. Walley KR. Use of central venous oxygen saturation to guide therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):514-20.
78. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(4):780-8.
79. Chin KM, Channick RN, Kim NH, Rubin LJ. Central venous blood oxygen saturation monitoring in patients with chronic pulmonary arterial hypertension treated with continuous IV epoprostenol: correlation with measurements of hemodynamics and plasma brain natriuretic peptide levels. *Chest.* 2007;132(3):786-92.
80. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-77.

81. Osborn TM. Severe Sepsis and Septic Shock Trials (ProCESS, ARISE, ProMISe): What is Optimal Resuscitation? *Crit Care Clin.* 2017;33(2):323-44.
82. Bracht H, Hänggi M, Jeker B, Wegmüller N, Porta F, Tüller D, et al. Incidence of low central venous oxygen saturation during unplanned admissions in a multidisciplinary intensive care unit: an observational study. *Crit Care.* 2007;11(1):R2.
83. Pölonen P, Ruokonen E, Hippeläinen M, Pöyhönen M, Takala J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg.* 2000;90(5):1052-9.
84. Gallet R, Lellouche N, Mitchell-Heggs L, Bouhemad B, Bensaid A, Dubois-Randé JL, et al. Prognosis value of central venous oxygen saturation in acute decompensated heart failure. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012;105(1):5-12.
85. Tudorache I, Sommer W, Kühn C, Wiesner O, Hadem J, Fühner T, et al. Lung transplantation for severe pulmonary hypertension--awake extracorporeal membrane oxygenation for postoperative left ventricular remodelling. *Transplantation.* 2015;99(2):451-8.
86. Moser B, Jaksch P, Taghavi S, Muraközy G, Lang G, Hager H, et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension on intraoperative and postoperatively prolonged extracorporeal membrane oxygenation provides optimally controlled reperfusion and excellent outcome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(1):178-85.