



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

ODIL GARRIDO CAMPOS DE ANDRADE

**AVALIAÇÃO DE DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA, GLICÊMICOS E
OSTEOMETABÓLICOS EM INDIVÍDUOS ADULTOS COM HIPERTENSÃO
ARTERIAL PULMONAR**

Brasília – DF

2024

ODIL GARRIDO CAMPOS DE ANDRADE

**AVALIAÇÃO DE DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA, GLICÊMICOS E
OSTEOMETABÓLICOS EM INDIVÍDUOS ADULTOS COM HIPERTENSÃO
ARTERIAL PULMONAR**

Dissertação apresentada como requisito para a
obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas
pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências
Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade
de Brasília.

Orientadora: Professora Verônica Moreira Amado

Coorientador: Professor Luiz Claudio Gonçalves de Castro

Brasília – DF

2024

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

ODIL GARRIDO CAMPOS DE ANDRADE

**AVALIAÇÃO DE DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA, GLICÊMICOS
E OSTEOMETABÓLICOS EM INDIVÍDUOS ADULTOS COM
HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR**

**Dissertação apresentada como
requisito parcial para a obtenção do
Título de Mestre pelo Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas da
Universidade de Brasília.**

Aprovado em ____/____/____.

Banca examinadora

Professora Verônica Moreira Amado (Presidente)

Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

Professora Adriana Lofrano Alves Porto

Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Professor Márcio Garrison Dytz (Membro Externo à UnB)

Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS)

Professor Leopoldo Luiz dos Santos Neto (Membro Suplente)

Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

AGRADECIMENTOS

Nesses dois anos de mestrado, em que envolveu muita dedicação, abdicção, estudo e organização, gostaria de agradecer pessoas essenciais que tornaram o caminho possível.

À Dra. Maria Alice que após finalizar minha residência de Clínica Médica no Hospital Universitário de Brasília realizou a proposta de seguir para a área e sugeriu iniciar esse caminho com a Dra. Verônica como orientadora. Sem a sua proposta nada disso estaria acontecendo.

À Dra. Verônica Amado que sempre foi uma referência e uma profissional de admiração por mim e por todos os demais residentes, além de ser extremamente técnica possui uma alma doce e empática, que transparece a medicina como deve ser, que ensinou e ensina como devemos nos portar e como devemos crescer, de forma ética, segura e sempre baseado em evidências. A possibilidade desse caminho de ser mestre e de ter aceitado me orientar foi um presente excelente. Agradeço a oportunidade, o apoio e a paciência.

Ao Dr. Luiz Cláudio que assim como a Dra. Verônica compõe a minha lista de pessoas mais inteligentes e gentis que conheço. Agradeço a sua disposição, aos seus ensinamentos e o apoio como coorientador que foi de extrema importância nessa etapa.

À minha esposa Dra. Amanda Gomes por ter me apoiado nessa jornada desde o momento da escrita do projeto até a escrita final da dissertação. Ela que me inspirou a ser para a pós-graduação e que além de me ajudar em todo o processo, esteve ao meu lado nos momentos de angústias e desabafo que a pós-graduação gera.

Também agradeço minha família, especialmente minha mãe, Isabel Cristina, que me influenciou na arte de lecionar. Ela que é professora desde os 19 anos e que sempre me ensinou que o mundo se ganha através da educação, que conhecimento nunca é demais. Agradeço também ao meu pai, Evídio Filho, que sempre se esforçou e sempre teve orgulho do crescimento de cada um dos seus filhos. E aos meus irmãos Mateus e André que sempre me incentivaram.

Agradeço também aos meus queridos avós que estão sempre me apoiando e torcendo por mim.

À médica Luana Martins, radiologista que realizou todos os exames de imagem da pesquisa.

Em especial agradeço o Laboratório Sabin Medicina Diagnóstica por custear todos os exames laboratoriais dos participantes da pesquisa, além de estimular a formação acadêmica dos seus funcionários.

Também agradeço a Fundação de Apoio à Pesquisa do HUB (FAHUB) pelo auxílio financeiro a pesquisa que custeou os exames de imagem realizados no HUB.

Agradeço também a todos os participantes da pesquisa que disponibilizaram os seus resultados e tempo para que possamos ampliar o conhecimento científico produzido no Brasil.

Aos meus amigos, especialmente aos meus dois grupos mais próximos “Farofa” e “Seguidores”, vocês são e sempre serão parte essencial da minha vida.

E para finalizar agradeço a Deus, Aquele que sempre me protegeu e abençoou, além de ter me dado força, disciplina e garra para conquistar o que é possível e necessário.

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana”
Carl Jung

RESUMO

Introdução: A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é caracterizada por elevação da pressão arterial pulmonar associada ao aumento da resistência vascular pulmonar, sobrecarga ventricular direita e, em fases avançadas, insuficiência cardíaca direita. Diversos distúrbios metabólicos têm sido reportados em associação à HAP, como distúrbios do metabolismo da glicose, lipídico, tireoidiano e do metabolismo ósseo, os quais podem influenciar no prognóstico desses pacientes. **Métodos:** Estudo clínico observacional, transversal analítico, com um grupo de indivíduos adultos com HAP e um grupo controle sem HAP, pareados por sexo e faixa etária. Realizado anamnese, exames laboratoriais referentes ao metabolismo glicêmico, lipídico, tireoidiano e osteomineral, ultrassonografia de tireoide com Doppler e avaliação da massa óssea através da densitometria óssea (DXA) em todos os pacientes. Os valores dos biomarcadores referentes à HAP, como peptídeo natriurético tipo B (BNP) e sua pró-molécula (NT-ProBNP), e dos testes hemodinâmicos para classificação da HAP foram resgatados dos prontuários dos pacientes. **Resultados:** O grupo HAP incluiu 35 sujeitos (34 mulheres, média de idade $46 \pm 15,5$ anos) e o grupo controle, 40 (39 mulheres, média de idade $41,8 \pm 13,1$ anos). Não houve diferença da prevalência de resistência à insulina entre o grupo HAP (51,4%) e o grupo controle (47,5%), $p=0,74$, entretanto os pacientes com HAP apresentaram hemoglobina glicada (A1c) maior do que o grupo controle (6,1% e 5,57%, respectivamente), $p=0,006$. O grupo HAP apresentou menor média de concentração sérica de colesterol total do que o grupo controle ($170,46 \pm 35,51$ mg/dL vs $192,1 \pm 34,44$ mg/dL, respectivamente, $p = 0,009$) e menor mediana (intervalo interquartil) de LDL-colesterol [105 (46) mg/dL] vs $121,6$ (35,02) mg/dL, respectivamente, $p=0,012$]. Encontrou-se uma maior prevalência de hipotireoidismo (22,9%) no grupo HAP do que no grupo controle (2,5%), $p = 0,007$. Oito pacientes do grupo HAP (23%) apresentaram valores elevados de paratormônio (PTH), valor médio de $104,8 \pm 23,3$ pg/mL, contra um valor médio de $47,3 \pm 13,8$ pg/mL, $p = 0,0003$. Nenhum indivíduo do grupo controle apresentou valores elevados de PTH. Considerando a densidade mineral óssea (DMO), 12 pacientes do grupo HAP apresentaram baixa massa óssea, osteopenia ou osteoporose (34%) e 8 indivíduos no grupo controle (20%), $p = 0,032$, o que representou um risco relativo 2,13 maior para essas condições nos pacientes com HAP. Comparado ao grupo controle, o grupo HAP também apresentou menor Z-escore de DMO em fêmur total ($0,50 \pm 1,13$ vs $-0,15 \pm 1,25$, respectivamente, $p = 0,021$) e de colo de fêmur ($0,35 \pm 0,94$ vs $-0,14 \pm 1,07$, respectivamente, $p = 0,038$). Os pacientes HAP e hiperparatireoidismo (HPPT) apresentaram concentrações mais altas de creatinina e de NT-ProBNP do que os pacientes com HAP e PTH normal ($0,98 \pm 0,12$ mg/dL vs $0,76 \pm 0,14$ mg/dL

$p = 0,0004$) e ($2.062,8 \pm 1.723,3$ pg/mL vs $280,2 \pm 292,2$ pg/mL, $p = 0.02$), respectivamente.

Conclusão: Nesta coorte, os achados de níveis mais altos de A1c, maior prevalência de hipotireoidismo, menores níveis séricos de LDL e colesterol total, e uma maior prevalência de hiperparatireoidismo, assim como menor Z-escore de DMO de fêmur total e no colo do fêmur no grupo de HAP implicam no caráter sistêmico da HAP e reforçam a relevância de se estabelecer um protocolo de assistência a longo prazo para avaliação do metabolismo glicêmico, lipídico, tireoidiano e ósseo para esse grupo de pacientes.

Palavras-chave: Hipertensão arterial pulmonar; distúrbios da tireoide; dislipidemia; distúrbios osteometabólicos; resistência à insulina.

ABSTRACT

Introduction: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is characterized by elevated pulmonary arterial pressure associated with increased pulmonary vascular resistance, right ventricular overload, and, in advanced stages, right heart failure. Several metabolic disorders have been reported in association with PAH, such as disorders of glucose, thyroid, lipid, mineral and bone metabolism, which may influence the prognosis of these patients. **Methods:** Observational clinical study, cross-sectional analytical, with a group of adult individuals with PAH and a control group without PAH, matched by sex and age group. Anamnesis, laboratory tests regarding glucose, lipid, thyroid, mineral and bone metabolism, thyroid ultrasound with Doppler and bone mass evaluation through bone densitometry (DXA) were performed on all patients. The values of the biomarkers related to PAH, such as B-type natriuretic peptide (BNP) and its pro-molecule (NT-ProBNP), and the hemodynamic tests for classifying PAH were retrieved from the patients' medical records. **Results:** The PAH group included 35 subjects (34 women, mean age 46 ± 15.5 years) and the control group, 40 (39 women, mean age 41.8 ± 13.1 years). There was no difference in the prevalence of insulin resistance between the PAH group (51.4%) and the control group (47.5%), $p=0.74$; however, patients with PAH had higher glycated hemoglobin (A1c) than the control group (6.1% and 5.57%, respectively, $p=0.006$). The PAH group had lower mean levels of total cholesterol than the control group (170.46 ± 35.51 mg/dL and 192.1 ± 34.44 mg/dL, $p = 0.009$), as well as the median (interquartile interval) LDL cholesterol levels [105 (46) mg/dL and 121.6 (35.02) mg/dL, respectively, $p=0.012$]. A higher prevalence of hypothyroidism (22.9%) was found among patients of the PAH than of the control group (2.5%), $p = 0.007$. Eight patients in the PAH group (23%) had elevated parathyroid hormone (PTH) values, with a mean value of 104.8 ± 23.3 pg/mL, compared to a mean value of 47.3 ± 13.8 pg/mL, $p = 0.0003$. None of the individuals in the control group had high PTH levels. Considering BMD disorders, 12 patients in the PAH group had low bone mass, osteopenia, or osteoporosis (34%), and 8 individuals in the control group (20%), $p = 0.032$, representing a 2.13 times higher relative risk for these conditions in patients with PAH. Compared to the control group, the HAP group presented lower BMD Z-scores for total femur (0.50 ± 1.13 vs -0.15 ± 1.25 , respectively, $p = 0.021$) and for femoral neck (0.35 ± 0.94 vs -0.14 ± 1.07 , respectively, $p = 0.038$). HAP and hyperparathyroidism (HPPT) patients presented higher levels of creatinine and NT-proBNP than patients with HAP and normal parathyroid hormone (0.98 ± 0.12 mg/dL and 0.76 ± 0.14 mg/dL $p = 0.0004$) and (2062.8 ± 1723.3 pg/mL and 280.2 ± 292.2 pg/mL, $p = 0.02$), respectively. **Conclusion:** In this cohort, the findings of higher A1c levels, higher prevalence of hypothyroidism, lower levels of LDL and total

cholesterol, higher prevalence of hyperparathyroidism, as well as lower BMD Z-scores for total femur and femoral neck in the PAH group, implies in the systemic character of PAH and underscores the relevance of establishing a long-term care protocol for the assessment of glycemic, lipid, thyroid, and bone metabolism for these group of patients.

Keywords: Pulmonary arterial hypertension; thyroid disorders; dyslipidemia; bone metabolic disorders; insulin resistance.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Paciente jovem, sexo feminino, com acantose nigricans cervical. Fonte da imagem: (Das *et al.*, 2020)
- Figura 2 Exame de densitometria óssea de paciente com 36 anos de idade. Fonte: repositório do autor.
- Figura 3 Exame de densitometria óssea de paciente com 62 anos de idade. Fonte: repositório do autor.
- Figura 4 Correlações negativas entre tempo de atividade física e insulina e Homa IR. Correlações negativas entre distância percorrida no teste de caminhada e glicemia e A1c no grupo com HAP.

LISTA DE QUADROS, FLUXOGRAMA E TABELAS

- Quadro 1 Classificação da hipertensão pulmonar.
- Quadro 2 Critérios de interpretação da densitometria óssea, segundo a OMS (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2003).
- Quadro 3 Avaliação complementar dos participantes do estudo.
- Quadro 4 Métodos de análise laboratorial dos respectivos metabólitos estudados.
- Quadro 5 Mecanismos de interferência negativa do glicocorticoide na massa óssea.
-
- Fluxograma 1 Estruturação da amostragem do grupo com HAP e grupo controle do estudo.
-
- Tabela 1 Caracterização clínica e demográfica dos participantes do estudo.
- Tabela 2 Caracterização hemodinâmica dos pacientes com HAP.
- Tabela 3 Resultados laboratoriais referentes ao metabolismo tireoidiano.
- Tabela 4 Descrição dos dados da ultrassonografia de tireoide dos grupos estudados.
- Tabela 5 Resultados laboratoriais referentes ao metabolismo glicêmico e lipídico.
- Tabela 6 Resultados laboratoriais referentes ao metabolismo osteomineral.
- Tabela 7 Descrição da densitometria óssea dos grupos estudados.

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

AC	Autoanticorpos
ATPO	Anticorpo antitireoperoxidase
ATT	Anticorpo antitireoglobulina
A1c	Hemoglobina glicada
BNP	Peptídeo natriurético cerebral (peptídeo natriurético tipo B)
BRA	Bloqueadores do receptor da angiotensina
CATE - D	Cateterismo cardíaco direito
CF-OMS	Classe funcional – Organização Mundial da Saúde
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronariana
DAT	Doença autoimune da tireoide
DC	Débito cardíaco
DG	Doença de Graves
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DMO	Densidade mineral óssea
DP	Desvio padrão
DRC	Doença renal crônica
DRS	Distúrbios respiratórios relacionados ao sono
DXA	Absorciometria por dupla emissão de raios-X (densitometria óssea)
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
ECG	Eletrocardiograma
ESC/ERS	<i>European Society of Cardiology / European Respiratory Society</i>
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
HAPi	Hipertensão arterial pulmonar idiopática
HOMA-IR	Modelo de homeostase matemático de acesso  insulino-resistência
HP	Hipertensão pulmonar
HPPT	Hiperparatireoidismo

HPTEC	Hipertensão tromboembólica crônica
HT	Hormônios tireoidianos
HUB	Hospital Universitário de Brasília
IQR	Intervalo interquartil
IMC	Índice de massa corporal
iSGLT2	Inibidor do cotransportador de sódio e glicose
NT-Pro-BNP	Fragmento N-terminal da proteína precursora do peptídeo natriurético cerebral
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAP	Pressão arterial pulmonar
PAPM	Pressão arterial média pulmonar
PD2VE	Pressão diastólica final ventricular direita
POAP	Pressão venosa, avaliada pela pressão de oclusão arterial pulmonar
PTH	Hormônio da paratireoide
RI	Resistência à insulina
RVP	Resistência vascular pulmonar
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
T4L	Tiroxina livre
TC	Tomografia computadorizada
TC6M	Teste de caminhada de 6 minutos
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TH	Tireoidite de Hashimoto
TG	Triglicerídeos
TRAB	Anticorpo antirreceptor do TSH
TSH	Hormônio estimulante da tireoide
TOTG	Teste oral de tolerância à glicose
USG	Ultrassonografia
UW	Unidades Wood

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
1.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR.....	14
1.1.1 DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO.....	14
1.1.2 EPIDEMIOLOGIA.....	16
1.1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	16
1.1.4 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA.....	17
1.1.5 ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO.....	18
1.1.6 TRATAMENTO DO PACIENTE COM HAP.....	18
1.2 ALTERAÇÕES ENDOCRINOMETABÓLICAS NA HAP.....	19
1.2.1 DOENÇAS DA TIREOIDE E HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR.....	19
1.2.2 RESISTÊNCIA INSULÍNICA E HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR.	20
1.2.3 METABOLISMO ÓSSEO E HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR.....	22
1.3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....	26
1.4 HIPÓTESE DO ESTUDO.....	26
2. OBJETIVOS.....	27
2.1 OBJETIVO GERAL.....	27
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	28
3.1 LOCAL DO ESTUDO E PERÍODO DE REALIZAÇÃO.....	28
3.2 SUJEITOS DO ESTUDO.....	28
3.2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	28
3.2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	29
3.3 COLETA DE DADOS.....	29
3.3.1 AVALIAÇÃO LABORATORIAL E DE IMAGEM	29
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	32
3.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	32
4. RESULTADOS.....	33
4.1 METABOLISMO TIREOIDIANO.....	35
4.2 METABOLISMO GLICÊMICO E LIPÍDICO.....	36

4.3 METABOLISMO OSTEOMINERAL.....	37
4.4 CORRELAÇÕES ENTRE AS VARIÁVEIS.....	39
5. DISCUSSÃO.....	41
6. CONCLUSÃO.....	47
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48
ANEXOS.....	55
1. APROVAÇÃO DO CEP.....	55
APÊNDICES.....	56
1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	56
2. INSTRUMENTO DE COLETA DADOS CLÍNICOS.....	59

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma condição clínica caracterizada por elevação da pressão arterial pulmonar (PAP) associada ao aumento da resistência vascular pulmonar (RVP), sobrecarga ventricular direita, e insuficiência cardíaca grave em fases avançadas de doença (Simonneau *et al.*, 2019).

A HAP acomete indivíduos de ambos os sexos, em todas as faixas etárias e etnias, com uma estimativa de prevalência de 48 a 55 casos para cada um milhão de adultos, com predomínio do sexo feminino (Fernandes *et al.*, 2021; Leber, Beaudet e Muller, 2021).

A origem da HAP não é completamente conhecida e, à semelhança de outras doenças, envolve mecanismos genéticos, exposições ambientais, além de vias fisiopatogênicas associadas a outras enfermidades. Dessa forma, a HAP pode ter caráter hereditário e familiar, ser adquirida ao longo da vida em associação a outras doenças, exposições a drogas e toxinas ou ser idiopática (Simonneau *et al.*, 2019).

Diversos distúrbios metabólicos têm sido reportados em associação à HAP, como distúrbios do metabolismo da glicose, dos lipídeos, distúrbios do metabolismo osteomineral e da função tireoidiana (Kylhammar *et al.*, 2018; Lang e Palazzini, 2019), os quais podem contribuir para descompensações clínicas dos pacientes (Bitar *et al.*, 2019; Zare *et al.*, 2022).

1.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

1.1.1 DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

A hipertensão pulmonar (HP) é uma condição clínica caracterizada pela elevação da pressão arterial pulmonar média (PAPM), atualmente definida como pressão média da artéria pulmonar superior a 20 mmHg em repouso, avaliada por cateterismo cardíaco direito (CATED). O acometimento pré-capilar é definido quando se associam aumento da resistência vascular pulmonar (RVP), superior a 2UW, com pressões venosas normais, avaliada pela pressão de oclusão arterial pulmonar (POAP) ou pressão diastólica final ventricular esquerda (PD2VE), inferiores ou iguais a 15 mmHg. Quando o mecanismo determinante da HP é pós-capilar, a resistência é normal, inferior a 2UW, e a pressão venosa é elevada, superior a 15 mmHg. A HP pode apresentar acometimento pré e pós capilar combinados, caracterizando-se então por PAPM, POAP/PD2VE e RVP elevadas (Humbert *et al.*, 2022).

Histologicamente, observa-se acometimento de vasos arteriais menores (< 500 µm) com remodelamento de todas as camadas vasculares. A camada muscular se apresenta hipertrofiada, há proliferação e fibrose da camada íntima e espessamento da adventícia, acompanhados de

infiltrado inflamatório perivascular, resultando em redução do lúmen vascular, aumento da resistência vascular pulmonar e consequente aumento da PAP. Além dessas alterações, podem ser observadas lesões vasculares complexas de aspecto proliferativo, definidas como lesões plexiformes, além de eventos trombóticos nesses pequenos vasos (trombose *in situ*) (Condliffe *et al.*, 2023).

A HP é classificada em cinco grupos, de acordo com aspectos fisiopatológicos comuns, assim como abordagens terapêuticas e prognósticos semelhantes, conforme demonstrado no Quadro 1 (Humbert *et al.*, 2022).

Quadro 1. Classificação da hipertensão pulmonar.

Grupo 1	Hipertensão arterial pulmonar 1.1 Idiopática 1.1.1 Não respondedores ao teste de vasorreatividade 1.1.2 Respondedores agudamente ao teste de vasorreatividade 1.2 Hereditária 1.3 Induzida por drogas e toxinas 1.4 Associada à: 1.4.1 Doença do tecido conjuntivo 1.4.2 Infecção pelo HIV 1.4.3 Hipertensão portal 1.4.4 Doença cardíaca congênita 1.4.5 Esquistossomose 1.5 HAP com envolvimento venoso/capilar (doença veno-oclusiva; hemangiomatose pulmonar) 1.6 HP persistente do recém-nascido
Grupo 2	HP associada à cardiopatia esquerda 2.1 HP por insuficiência cardíaca: 2.1.1 com fração de ejeção preservada 2.1.2 com fração de ejeção reduzida 2.2 Doença cardíaca valvar 2.3 Condições cardiovasculares congênicas/adquiridas que levem a HP pós-capilar
Grupo 3	HP associada à doença pulmonar crônica e/ou hipoxêmica 3.1 Doença pulmonar obstrutiva ou enfisema 3.2 Doença pulmonar restritiva 3.3 Outras doenças pulmonares com padrão misto restritivo/obstrutivo 3.4 Síndromes de hipoventilação 3.5 Hipóxia sem doença pulmonar (ex.: grandes altitudes) 3.6 Distúrbios pulmonares do desenvolvimento
Grupo 4	HP devido à obstrução da artéria pulmonar 4.1 HP tromboembólica crônica 4.2 Outras obstruções da artéria pulmonar
Grupo 5	HP devido a mecanismos multifatoriais pouco claros 5.1 Distúrbios hematológicos 5.2 Distúrbios sistêmicos 5.3 Distúrbios metabólicos 5.4 Doença renal crônica com ou sem hemodiálise 5.5 Microangiopatia trombótica tumoral pulmonar 5.6 Fibrose mediastinal

Legenda: HAP: Hipertensão Arterial Pulmonar; HIV: Vírus da imunodeficiência humana; HP: Hipertensão pulmonar.

Fonte: adaptado do “*Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*”. (Humbert *et al.*, 2022)

1.1.2 EPIDEMIOLOGIA

A HP acomete indivíduos de diversas idades, etnias e ambos os sexos. Possui prevalência estimada em 1% da população mundial. No entanto, devido aos diferentes mecanismos fisiopatogênicos, possibilidade de associação com diversas doenças e investigação complexa, os dados sobre a prevalência de HP apresentam variações significativas na literatura (Hoeper *et al.*, 2016).

As cardiopatias esquerdas (grupo 2) são as causas mais frequentes de HP, sendo seguidas pelas doenças pulmonares que cursam com hipoxemia ou distúrbios ventilatórios que determinam hipoventilação (grupo 3). Esses dois grupos ganham importância com o envelhecimento populacional, pois são mais frequentes após os 65 anos de idade, em associação com enfermidades crônicas cardiovasculares e respiratórias. No entanto, considerando-se países em desenvolvimento, a associação da HAP a doenças infecciosas, como esquistossomose e a síndrome da imunodeficiência humana - AIDS/HIV (grupo 1) tem impacto importante na qualidade de vida e no prognóstico do paciente (Hoeper *et al.*, 2016).

A HAP, tem prevalência entre 48 e 55 casos por um milhão de adultos e é mais prevalente em adultos jovens e mulheres. No entanto, nos últimos anos, têm-se observado uma mudança desse perfil, com acometimento de pessoas em faixas etárias mais avançadas e, conseqüentemente, com comorbidades cardiorrespiratórias associadas mais graves. A proporção entre os sexos feminino e masculino varia de 1,7 a 4,8 : 1,0, para pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPi) (Leber, Beaudet e Muller, 2021).

A HAPi é o subtipo mais comum do grupo 1, responsável por 50 a 60% de todos os casos, seguidos por HAP associada à doença do tecido conjuntivo, cardiopatia congênita e associada à hipertensão portal (Lau *et al.*, 2017). Apesar de grandes avanços terapêuticos a sobrevida em três anos de pacientes com HAP é cerca de 80%, indicando a gravidade da doença (Sitbon *et al.*, 2015).

1.1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O quadro clínico dos pacientes com HP é inespecífico. No entanto, os sintomas mais comuns são dispneia ao esforço, fadiga, rápida exaustão e palpitação devido ao aumento insuficiente do débito cardíaco durante os esforços (Humbert *et al.*, 2022).

Também podem ocorrer hemoptise, distensão abdominal induzida por exercício físico e ganho de peso devido à retenção hídrica. A síncope é um sinal de baixo débito cardíaco e indica comprometimento hemodinâmico importante. É mais frequente durante ou logo após o esforço

físico, e pode estar associada à bradicardia reflexa causada pelos mecanorreceptores situados no ventrículo direito (Hoeper *et al.*, 2016).

Dentre os sintomas mais raros estão dor torácica ao esforço devido à compressão dinâmica do tronco da artéria coronária esquerda, disfonia justificada pela compressão do nervo laríngeo recorrente e dispneia intensa associada a sibilância fixa e unilateral, eventualmente acompanhadas de infecções do trato respiratório, devido à compressão brônquica por ramos principais arteriais pulmonares (Galiè *et al.*, 2017; Sahay, 2019).

1.1.4 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

A avaliação inicial de um paciente com HP geralmente é realizada por médicos generalistas, emergencistas e clínicos gerais, profissionais procurados inicialmente devido aos sintomas inespecíficos da doença. Nessa etapa é essencial uma anamnese completa com histórico familiar, exame físico detalhado e solicitação de exames iniciais para investigação de doenças cardiopulmonares, como radiografia torácica, eletrocardiograma (ECG), dosagem do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) ou do fragmento N-terminal de sua proteína precursora (NT-próBNP) e provas de função pulmonar, incluindo a gasometria arterial (Galiè *et al.*, 2019; Humbert *et al.*, 2022; Kovacs *et al.*, 2016).

Diante da suspeita de HAP ou de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC), o paciente deve ser encaminhado para centro de referência em doenças circulatórias pulmonares, a fim de concluir a investigação de forma ágil (Galiè *et al.*, 2019; Humbert *et al.*, 2022; Kovacs *et al.*, 2016).

Habitualmente o ecocardiograma alterado, com achados de HP e sobrecarga ventricular direita é o exame que, dentro do contexto clínico, irá definir a necessidade de avaliação no centro de referência. Na sequência da avaliação diagnóstica, será necessário descartar HPTEC, através de cintilografia de ventilação e perfusão pulmonar; complementar a avaliação pulmonar com tomografia de tórax ou, em casos selecionados, angiotomografia de tórax; realização de exames laboratoriais para estudar possíveis associação com doença reumática imuno mediada, AIDS/HIV, hepatopatas virais, esquistossomose, tireoidopatas e doenças hematológicas. A ressonância miocárdica e o teste cardiopulmonar fazem parte do arsenal diagnóstico da HP e podem ser úteis na complementação das informações funcionais (Fisher *et al.*, 2009; Humbert *et al.*, 2022).

Apesar de todo o avanço tecnológico e das informações obtidas em todo o processo de investigação, o diagnóstico definitivo da HAP precisa ser concluído com a avaliação da hemodinâmica de forma invasiva, através do CATE - D. Após a conclusão da investigação e

correta classificação do paciente, é fundamental estratificá-lo quanto ao prognóstico e realizar o plano terapêutico (Lau *et al.*, 2017).

1.1.5 ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

A estratificação de risco para o paciente com HAP tem um caráter multiparamétrico e é importante para o planejamento terapêutico. O modelo proposto pela Sociedade Europeia de Cardiologia / Sociedade Respiratória Europeia (ERS/ ESC) classifica inicialmente o paciente em baixo, intermediário ou alto risco de óbito, estimando a mortalidade em um ano. Tal classificação avalia critérios clínicos, biomarcadores, testes funcionais, exames de imagem e hemodinâmica pulmonar (Kylhammar *et al.*, 2018).

Calculadoras com estratificações simplificadas, utilizando variáveis em menor número se mostraram úteis para avaliação inicial (Boucly *et al.*, 2017; Hoeper *et al.*, 2017). Para o seguimento do paciente, a estratificação em quatro estratos, que subdivide o risco intermediário em baixo e alto, e utiliza parâmetros não invasivos (classe funcional – *New York Heart Association*/Organização Mundial da Saúde (CF-NYHA), distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) e BNP/NT-próBNP), se mostrou mais sensível em identificar mudanças de estratos de risco no acompanhamento dos pacientes (Hoeper *et al.*, 2022).

1.1.6 TRATAMENTO DO PACIENTE COM HAP

O tratamento dos pacientes com HAP pode ser dividido em medidas gerais e tratamento vasodilatador específico. As medidas gerais consistem em reabilitação cardiopulmonar, prevenção de infecções, orientação para contracepção, correção de anemia, anticoagulação em casos específicos, manejo da insuficiência ventricular direita (com uso de diuréticos) e suporte psicossocial (Coons *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2022).

O tratamento específico utiliza medicações vasodilatadoras que atuam em três vias principais: via da endotelina (antagonistas dos receptores de endotelina), via do óxido nítrico (inibidores de fosfodiesterase e estimulador solúvel da guanilato ciclase) e via da prostaciclina (análogos da prostaciclina e agonista direto do receptor de prostaciclina). Pacientes considerados respondedores ao teste de vasorreatividade devem ser tratados inicialmente com bloqueadores dos canais de cálcio em altas doses (Zhang *et al.*, 2022).

No Brasil, o protocolo de tratamento da HP inclui as seguintes medicações vasodilatadoras pulmonares (Fernandes *et al.*, 2021; Ministério da Saúde, 2014):

- Antagonistas de endotelina: bosentana e ambrisentana.
- Inibidores de fosfodiesterase: sildenafil.

- Análogos da prostaciclina e agonista direto do receptor de prostaciclina: iloprost e selexipag.

1.2 ALTERAÇÕES ENDOCRINOMETABÓLICAS NA HAP

A prevalência de associação entre HAP e doenças metabólicas, imunológicas ou não, é alta. (Marvisi *et al.*, 2013). Os mecanismos envolvidos nessas associações ainda não são completamente conhecidos, assim como os possíveis impactos desses distúrbios na evolução dos pacientes com HAP.

1.2.1 DOENÇAS DA TIREOIDE E HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

Os hormônios tireoidianos (HT), tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), participam ativamente da regulação fisiológica da função cardiovascular através de seus receptores localizados no miocárdio, no tecido de condução e no endotélio vascular. Cerca de 90% do hormônio sintetizado pela tireoide é T4, sendo a maior parte do T3 resultado da deodinação periférica do T4. Entretanto, a potência do T3 é cerca de quatro vezes maior que a do T4 (Scicchitano *et al.*, 2016; Xue *et al.*, 2015).

O T3 tem efeito inotrópico e cronotrópico positivo, aumenta o débito cardíaco (DC) e a pressão arterial sistólica, sem aumentar a pressão arterial média, devido ao seu efeito de diminuir a resistência vascular sistêmica. Ele também atua sobre o sistema nervoso adrenérgico e ativa o sistema renina-angiotensina (Jabbar *et al.*, 2017).

Nos pacientes com HAP descreve-se prevalência de 22,5 a 49% de doenças autoimunes da tireoide (DAT), as quais incluem pacientes com tireoidite linfocítica crônica (tireoidite de Hashimoto -TH), pacientes eutireoideos com anticorpos antitireoidianos positivos e doença de Graves (DG) (Silva *et al.*, 2009).

Estima-se que o hipotireoidismo autoimune acometa de 35 a 43% dos pacientes com HAP (Silva *et al.*, 2009). Na população geral, estudos epidemiológicos indicam prevalência de 3,7% de hipotireoidismo e 0,5% de hipertireoidismo (Aoki *et al.*, 2007). No entanto, estudos sobre a etiopatogenia dessa associação são escassos (Richter *et al.*, 2016).

A prevalência de HP, avaliada por ecocardiograma, entre pacientes com hipertireoidismo pode chegar a 47% (Scicchitano *et al.*, 2016; Song *et al.*, 2021). Os mecanismos que podem determinar aumento da pressão arterial pulmonar podem estar relacionados ao hiperfluxo (alto débito cardíaco) ou ao aumento da resistência vascular pulmonar (Nickel *et al.*, 2020; Richter *et al.*, 2016).

Distúrbios da função tireoidiana podem estar relacionadas ao aumento da sensibilidade às catecolaminas, causando vasoconstrição pulmonar, redução da complacência vascular pulmonar e aumento da resistência vascular; aumento do metabolismo de substâncias vasodilatadoras pulmonares intrínsecas, como prostaciclina e óxido nítrico; e à redução da depuração dos vasoconstritores pulmonares, como serotonina, endotelina-1 e tromboxano. Como resultado do desequilíbrio persistente entre substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras, há aumento da pressão arterial pulmonar. Além disso, nas doenças autoimunes da tireoide, o dano endotelial direto pode gerar remodelamento vascular, resultando no aumento da resistência vascular pulmonar e da pressão arterial pulmonar (Marvisi *et al.*, 2013; Nickel *et al.*, 2020).

Pelo potencial prejuízo à hemodinâmica pulmonar, a função tireoidiana deve ser avaliada rotineiramente nos pacientes com HAP (Hoeper *et al.*, 2016; Kylhammar *et al.*, 2018).

É importante lembrar que apesar da principal causa de hipotireoidismo ser a TH, há indivíduos com TH sem hipotireoidismo. Nesse contexto, não se encontrou estudos que investiguem se há impacto da autoimunidade da TH *per se*, na HAP, o que merece ser investigado.

A avaliação de alterações tireoidianas é realizada, de acordo com o quadro clínico, com a dosagem sérica de TSH, T4 (ou preferencialmente sua forma livre, T4 livre) e T3 (este nos casos de hiperfunção tireoidiana), além da dosagem dos anticorpos antitireoperoxidase (ATPO), antitireoglobulina (ATT) e antirreceptor do TSH (TRAB) (Lang e Palazzini, 2019), apresentando o ATPO maior sensibilidade que o ATT para o diagnóstico de tireoidite autoimune, devendo ser o teste preferido.

A ultrassonografia (USG) de tireoide é outro recurso essencial na avaliação da glândula, permitindo visualizar o padrão de ecogenicidade do parênquima e a presença ou não de nódulos e cistos. Quando associada ao Doppler permite visualizar-se o padrão de vascularização (hiperfluxo, hipofluxo ou normal) da tireoide (Chung *et al.*, 2020). Em pacientes com HAP, presume-se que o fluxo sanguíneo possa estar alterado devido ao baixo débito cardíaco, observado em fases avançadas da doença.

1.2.2 RESISTÊNCIA INSULÍNICA E HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

A resistência à insulina (RI) é definida como um estado de responsividade reduzida a concentrações normais de insulina nos tecidos alvo, principalmente fígado, músculo e tecido adiposo, gerando um estado de hiperinsulinemia compensatória para manter a glicemia em estado de normalidade (Lee, Park e Choi, 2022).

Como a RI compromete a captação periférica de glicose, a longo prazo cria-se um estado de hiperinsulinemia que pode resultar em hiperglicemia, hipertensão, dislipidemia, maior concentração de adiposidade visceral, hiperuricemia, elevação de marcadores inflamatórios, disfunção endotelial e um estado pró-trombótico (Freeman, Acevedo e Pennings, 2024).

A progressão da RI pode estar associada à obesidade, síndrome metabólica, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e ao diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Já o estado constante de hiperglicemia aumenta potencialmente o risco complicações macrovasculares do indivíduo com DM2 após 10 a 15 anos do diagnóstico (Henstridge *et al.*, 2019; Laursen *et al.*, 2019).

A avaliação epidemiológica de RI em uma população pode ser estimada a partir da prevalência de síndrome metabólica, que pode afetar de 25 a 47% dos adultos, de acordo com o grupo populacional estudado (Lipsy, 2003; Saklayen, 2018).

As manifestações clínicas associadas à RI são variáveis, dependendo da etiologia, gravidade, duração e comorbidades. As mais comuns incluem obesidade, hipertensão arterial sistêmica e acantose nigricans (Figura 1). Os pacientes também podem apresentar hiperlipidemia e desenvolver o DM2 (Zeitler e Nadeau, 2020).

Figura 1. Paciente jovem, sexo feminino, com acantose nigricans cervical.



Fonte da imagem: (Das *et al.*, 2020)

O exame padrão ouro para detecção de RI é o teste de clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico. No entanto, devido à sua complexidade, não é viável na rotina clínica.

Assim, utiliza-se habitualmente a avaliação através do modelo de homeostase matemático de acesso à insulino-resistência (*homeostasis model assessment of insulin resistance* -HOMA-IR), que se constitui em um cálculo baseado nas concentrações séricas de glicose e insulina em jejum. Além desse método é possível realizar o teste oral de tolerância a glicose (TOTG), no qual é medida a excursão da glicemia do paciente após um período de 120 minutos pós sobrecarga oral de 75 gramas de glicose. Outros métodos bioquímicos indiretos também utilizados são: a relação glicose/insulina e o índice quantitativo de sensibilidade a insulina. A medida de circunferência da cintura e do pescoço possui correlação positiva com a RI do paciente (Saklayen, 2018).

O prognóstico do paciente com RI dependente da gravidade da doença, da função residual das células beta pancreáticas, da suscetibilidade hereditária e de outras comorbidades existentes. Dentre as principais complicações com maior mortalidade está a doença arterial coronariana (DAC), sendo a principal causa de morte nos Estados Unidos, por aumentar o risco para acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio (Seong *et al.*, 2019).

A associação entre RI e HAP é descrita em cerca de 56% dos indivíduos (Elisa A Bradley, 2014). Acredita-se que níveis elevados da glicemia são associados à disfunção endotelial e à liberação de citocinas inflamatórias, assim como a níveis maiores de endotelina e redução de óxido nítrico, o que pode contribuir para o remodelamento vascular e consequente aumento da resistência vascular pulmonar (Maron, Leopold e Hemnes, 2020; Weatherald *et al.*, 2018; Zare *et al.*, 2022).

Outra hipótese considerada é que os altos níveis glicêmicos e a constante liberação de citocinas inflamatórias promovam disfunção e remodelamento ventricular direito, reduzindo a sua capacidade de adaptação ao aumento da pós-carga, caracterizando o desacoplamento ventrículo arterial (Abernethy *et al.*, 2015; Vrigkou *et al.*, 2022). Essas múltiplas vias de interação entre essas doenças contribuem para explicar a maior morbimortalidade dos pacientes com HAP associada à RI ou DM2 (Whitaker *et al.*, 2018).

Alguns autores entendem que a RI do paciente com HAP seja melhor avaliada a partir do perfil lipídico, que se caracteriza por um padrão de diminuição dos níveis de HDL, LDL e do colesterol total, aumento dos triglicerídeos (TG) e da razão TG/HDL (Chen *et al.*, 2022; Maron, Leopold e Hemnes, 2020).

1.2.3 METABOLISMO ÓSSEO E HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

A osteoporose é uma doença caracterizada por baixa massa óssea e ruptura da microarquitetura óssea, resultando em fragilidade óssea e maior risco de fraturas (Gregson *et*

al., 2022). As fraturas por fragilidade óssea são aquelas que ocorrem com trauma mínimo, ou traumas que habitualmente não as justificariam, por exemplo queda da própria altura. Os sítios mais comumente afetados são coluna vertebral, quadril e punho. Estima-se que 50% das mulheres e 20% dos homens sofrerão pelo menos uma fratura por fragilidade após os 50 anos de idade (Kanis *et al.*, 2008).

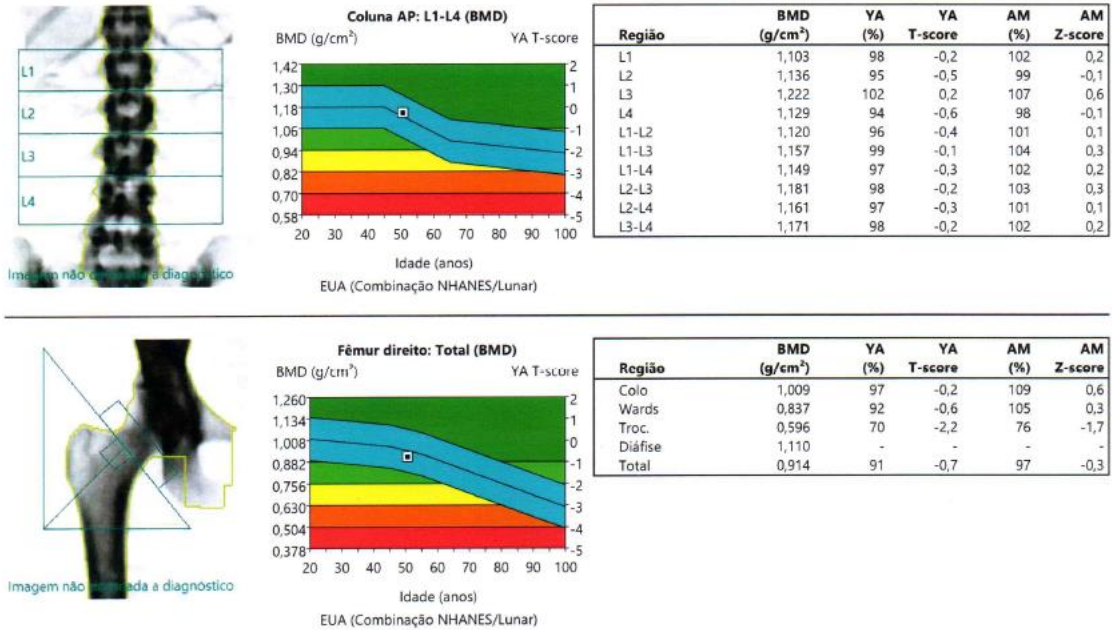
A prevalência de osteoporose em mulheres com mais de 50 anos de idade no Reino Unido é de 21,8%, e em homens, cerca de 6,8% (Borgström *et al.*, 2020). No Brasil, estima-se que a osteoporose acometa cerca de 28,8% da população após os 50 anos, e a osteopenia esteja presente em cerca de 42% dos indivíduos após essa idade (Bandeira e Carvalho, 2007).

Clinicamente, a osteoporose pode se manifestar através de perda de estatura, curvaturas anormais da coluna vertebral e fraturas por fragilidade. Entretanto, a evolução é silenciosa até que haja a primeira fratura, o que contribui para o retardo no diagnóstico dessa doença (Dillon *et al.*, 2005).

A fratura vertebral é a manifestação clínica mais frequente da osteoporose. Como a maioria das fraturas ocorre de forma assintomática, muitas vezes são diagnosticadas de forma incidental em radiografia de tórax ou abdome. Quando as fraturas são acompanhadas de sintomas, geralmente ocorre dor de intensidade variável, redução da estatura e cifose. Fraturas de quadril e rádio distal também são frequentes e a maioria é assintomática ou acompanhada por dor (Kanis *et al.*, 2008). O diagnóstico da osteoporose pode ser realizado através da história clínica e documentação de uma fratura por fragilidade através de radiografia, particularmente na coluna vertebral, quadril, punho, úmero, costela e pelve (Siris *et al.*, 2014).

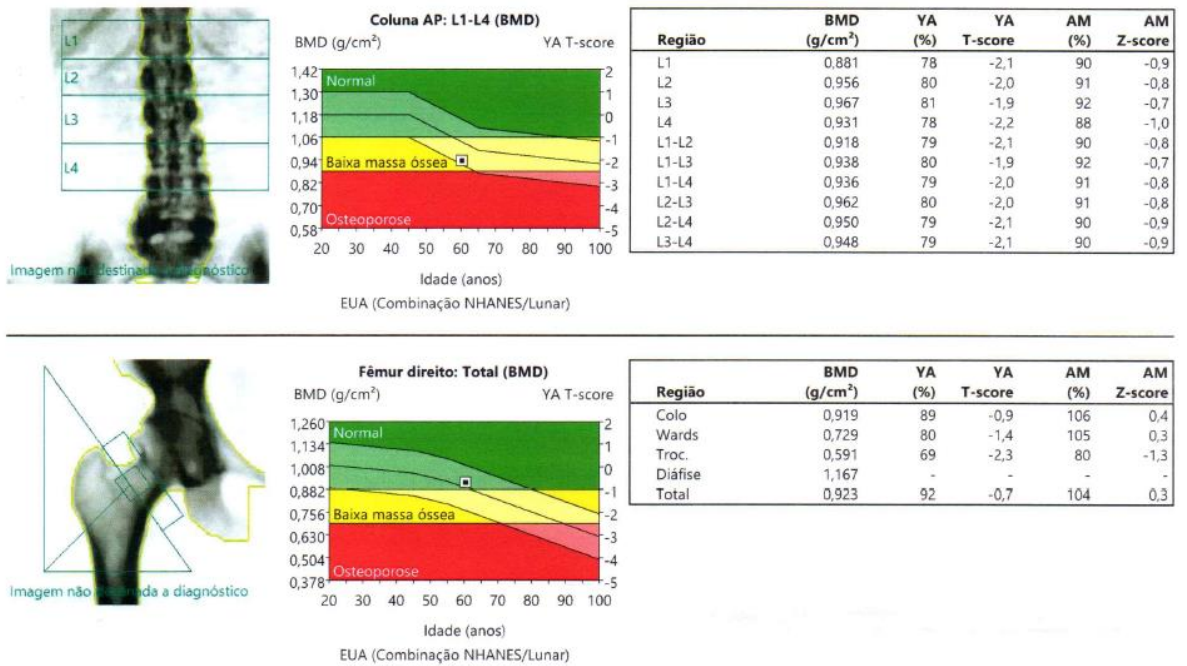
O exame mais utilizado para avaliação da massa óssea e, conseqüentemente, ao diagnóstico de osteoporose é a absorciometria por dupla emissão de raios-X (densitometria óssea, DXA) (Figuras 2 e 3), que expressa a densidade mineral óssea real (DMO) do indivíduo (Shuhart *et al.*, 2024). A DMO pode ser apresentada com base em dois parâmetros: o escore-T, utilizado para mulheres na pós-menopausa e homens após os 50 anos de idade, compara a DMO do paciente com a média da DMO de um grupo de indivíduos saudáveis no pico de massa óssea (entre 20 e 25 anos); o escore-Z, utilizado para crianças, adolescentes, homens abaixo dos 50 anos e mulheres na menacme, compara a DMO do paciente com a média da DMO de um grupo de indivíduos da mesma idade e sexo (Borgström *et al.*, 2020). A interpretação desses parâmetros é mostrada no Quadro 2, segundo os critérios da (World Health Organization, 2003) e da Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (Shuhart *et al.*, 2024).

Figura 2. Exame de densitometria óssea de paciente com 36 anos de idade.



Fonte: repositório do autor.

Figura 3. Exame de densitometria óssea de paciente com 62 anos



Fonte: repositório do autor.

Quadro 2. Critérios de interpretação da densitometria óssea (OMS, 2003).

Idade	Mulheres na menacme Homens < 50 anos	Mulheres após a menopausa Homens > 50 anos
Análise	Escore-Z	Escore-T
Interpretação	Massa óssea normal: DMO > -2 DP	Massa óssea normal: DMO > -1 DP
	Baixa massa óssea: DMO ≤ -2 DP	Osteopenia: DMO entre -1 e -2,5 DP
	Osteoporose: baixa massa óssea e fraturas de fragilidade*	Osteoporose: DMO ≤ -2,5 DP

Legenda: DP: desvio-padrão (World Health Organization, 2003)

*Fraturas de fragilidade: fraturas causadas por forças mecânicas que habitualmente não resultam em fraturas (fraturas de baixa energia).

A realização de DMO está indicada para mulheres com idade maior ou igual a 65 anos e homens com idade maior ou igual a 70 anos, independente de fatores de risco; para mulheres na menopausa e homens entre 50 e 69 anos com fatores de risco para fraturas de fragilidade; adultos com fraturas após 50 anos; pacientes com anormalidades vertebrais radiológicas e adultos com comorbidades associadas a baixa massa óssea ou perda óssea (Gregson *et al.*, 2022).

O tratamento do paciente com osteoporose tem como objetivo prevenir perda óssea adicional e reduzir o risco de fraturas. Como medidas não farmacológicas tem-se a orientação à prática regular de atividade física, pois promove aumento da densidade mineral óssea, além de melhorar o equilíbrio, força muscular e reduzi o risco de quedas, assegurar alimentação balanceada com adequada ingestão de cálcio e providenciar medidas de prevenção de quedas (Hoffmann *et al.*, 2022).

O tratamento medicamentoso deve ser avaliado de forma individual, tendo como base a reposição de cálcio e vitamina D, quando necessários, além da utilização de fármacos antirreabsortivos (como os bisfosfonatos), osteo-anabólicos (como a teriparatida) ou com ambas as atividades (como romosozumabe), quando indicados (Li *et al.*, 2021).

Estima-se que a osteoporose esteja presente em 69 a 87% dos pacientes com HAP (Malik, McCarthy e Minai, 2012). A fisiopatogenia da associação entre HAP e osteoporose permanece não esclarecida. Muitos fatores podem contribuir para essa condição, como a terapêutica prolongada com glucocorticóides e diuréticos depletors de cálcio a que alguns pacientes estão sujeitos, bem como a deficiência de estrogênio nos períodos perimenopausa e pós-menopausa, o tabagismo, os baixos níveis de vitamina D e a baixa ingestão de cálcio na

dieta, como se observa na população em geral (Kochetkova *et al.*, 2018; Malik, McCarthy e Minai, 2012).

Diante das implicações das alterações metabólicas na qualidade de vida e no prognóstico dos pacientes com HAP, é importante que esse aspecto seja avaliado rotineiramente e que o tratamento de eventuais desequilíbrios seja iniciado precocemente (Vrigkou *et al.*, 2022; Lang e Palazzini, 2019; Serrão Júnior *et al.*, 2020).

1.3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A significativa prevalência e o impacto prognóstico dos distúrbios metabólicos em pacientes com HAP, conforme reportado na literatura, aliados à escassez de dados em pacientes brasileiros em relação à prevalência das disfunções tireoidianas, glicêmicas, lipídicas e do metabolismo ósseo foram os principais motores motivadores para a realização deste estudo. Acredita-se que os resultados obtidos possam não só contribuir com dados para um melhor entendimento dessa lacuna de conhecimento, como também servir como base para qualificação do seguimento clínico desses pacientes e como inspiração de novas linhas de pesquisa e intervenções terapêuticas nessa área.

1.4 HIPÓTESE DO ESTUDO

H₀: Não há maior prevalência de distúrbios tireoidianos autoimunes, glicêmicos e/ou da massa óssea na população de pacientes com HAP em comparação às descritas para a população geral, pareadas por sexo e idade.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Estudar a prevalência dos distúrbios da função tireoidiana, glicêmicos, lipídicos e do metabolismo ósseo em indivíduos adultos com HAP acompanhados no ambulatório de pneumologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 2.2.1 Descrever e avaliar o perfil clínico-demográfico da população estudada.
- 2.2.2 Descrever a classificação da HAP para o grupo estudado e avaliar se há correlação entre gravidade de HAP e prevalência dos distúrbios metabólicos.
- 2.2.3 Descrever os aspectos do metabolismo glicêmico, lipídico, tireoidiano e osteomineral dos pacientes com HAP.
- 2.2.4 Avaliar a existência de correlação entre as diversas variáveis clínicas estudadas no grupo HAP.
- 2.2.5 Comparar o perfil de distúrbios tireoidianos, glicêmicos, lipídicos e do metabolismo ósseo do grupo HAP com o grupo controle, constituído por indivíduos da população geral.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de estudo clínico observacional, do tipo transversal analítico envolvendo um grupo de indivíduos adultos com HAP e com um grupo controle sem HAP, pareados por sexo e faixa etária. Os dados foram obtidos a partir da anamnese, revisão de prontuário, exame físico e exames laboratoriais e de imagem.

3.1 LOCAL DO ESTUDO E PERÍODO DE REALIZAÇÃO

A etapa clínica do estudo foi realizada no ambulatório de pneumologia do Hospital Universitário de Brasília / Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (HUB/EBSERH). A coleta foi realizada entre setembro de 2022 a abril de 2023.

As dosagens séricas de TSH, T4L, T3, ATPO, ATT, TRAB, lipidograma, glicose, insulina, hemoglobina glicada, cálcio, fósforo, magnésio, creatinina, fosfatase alcalina, paratormônio, 25-OH-vitamina D, albumina, e as dosagens urinárias de cálcio, fósforo, magnésio, creatinina e glicose foram realizadas no Laboratório Sabin Medicina Diagnóstica, através de uma cortesia entre as instituições.

As ultrassonografias de tireoide com Doppler e as densitometrias ósseas foram realizadas na Unidade de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do HUB, sendo cada tipo de exame realizado pelo mesmo profissional.

3.2 SUJEITOS DO ESTUDO

O estudo compreendeu uma amostra de conveniência composta por 59 indivíduos adultos com HAP acompanhados no ambulatório de Pneumologia do HUB (grupo com HAP). Os indivíduos desse grupo foram pareados por sexo e idade com indivíduos controle, sem HAP (grupo controle), recrutados entre indivíduos voluntários através de divulgação do estudo no Hospital Universitário de Brasília.

Para o grupo controle, o estudo foi divulgado no Hospital Universitário de Brasília e os interessados entraram em contato com o pesquisador responsável.

Para o cálculo amostral, considerou-se: (a) uma prevalência de distúrbios tireoidianos 70% maior no grupo estudo que no grupo controle, (b) poder de 80% e (c) erro tipo I estimado em 5%. O resultado foi um número mínimo de 34 pacientes.

3.2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

3.2.1.1 DO GRUPO ESTUDO

Indivíduos com HAP, de ambos os sexos, idade superior a 18 anos, com diagnóstico definido segundo os critérios do 6º simpósio mundial de hipertensão pulmonar (PAPM > 20 mmHg, RVP \geq 3UW e POAP \leq 15mmHg), uma vez que os pacientes foram incluídos antes da publicação da atual definição de HAP, em 2022. (Frost et al., 2019; Humbert et al., 2022). Deveriam ter acompanhamento regular no ambulatório de pneumologia do HUB.

3.2.1.2 DO GRUPO CONTROLE

Indivíduos sem HAP, de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, sem diagnóstico de disfunção tireoidiana, glicêmica e/ou do metabolismo ósseo.

3.2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que não realizaram todos os exames propostos na pesquisa. Informações incompletas nos prontuários sobre a CF-NYHA, variáveis hemodinâmicas avaliadas pelo CATE - D, distância percorrida no TC6M e nível de BNP/NT-próBNP.

Pacientes com HAP que apresentavam doença renal crônica (DRC) com taxa de filtração glomerular menor que 30 mL/min/1,73m³ também foram excluídos, pois podiam apresentar viés referente ao estudo do metabolismo ósseo, uma vez que os rins participam do controle do metabolismo ósseo do organismo.

3.3 COLETA DE DADOS

As características demográficas e clínicas dos participantes do estudo, como idade, sexo, altura, peso, índice de massa corporal (IMC), comorbidades e uso de medicações foram coletadas e registradas por meio de um instrumento elaborado para esse fim, em consulta médica dos indivíduos dos grupos HAP e controle (Apêndice 2). As informações sobre CF-NYHA, hemodinâmica pulmonar avaliada através do CATE - D, distância percorrida no TC6M e nível de BNP/NT-próBNP foram coletadas em prontuário. Utilizou-se os valores das últimas avaliações de cada parâmetro.

3.3.1 AVALIAÇÃO LABORATORIAL E DE IMAGEM

O Quadro 3 reúne as avaliações complementares realizadas no estudo.

Quadro 3. Avaliação complementar dos participantes do estudo.

Avaliação	Exames
Bioquímica	Sangue: TSH, T4 livre, T3, ATPO, ATT, TRAb, Colesterol total e frações, triglicerídeos, glicose, insulina, cálcio, fósforo, magnésio, Creatinina, Fosfatase alcalina, PTH, 25(OH)Vitamina D, albumina Urina (amostra isolada): cálcio, fósforo, magnésio, creatinina; glicose.

Imagenológica

Densitometria óssea de coluna lombar e fêmur proximal

Ultrassonografia de tireoide com Doppler.

Legenda: ATPO: anticorpos antitireoperoxidase; ATT: anticorpo antitireoglobulina; PTH: paratormônio; TRAb: anticorpo antirreceptor de TSH; TSH: hormônio estimulante da tireoide; T4L– tiroxina livre; T3: triiodotironina.

Para os exames de sangue, colheu-se 16 mL de sangue da veia mediana basílica, veia mediana cefálica, veia mediana cubital ou da veia longitudinal do antebraço dos participantes, de acordo com as condições de cada um. O material foi centrifugado e o soro encaminhado ao respectivo setor do laboratório.

Para definição de resistência à insulina foi utilizado como ponto de corte HOMA- IR \geq 2,77, proporção de TG/HDL maior ou igual a 3 ou insulina maior ou igual a 15,7 microU/mL (Geloneze *et al.*, 2006; Kosmas *et al.*, 2023; McLaughlin *et al.*, 2003). O HOMA-IR foi calculado a partir da glicose em jejum e da insulina como (glicose em jejum (mg/dL) X 0,0555 X insulina sérica em jejum (mUI/L)/22,5) (Matthews *et al.*, 1985).

A função tireoidiana foi avaliada através dos níveis séricos do hormônio estimulante da tireoide (TSH), tiroxina livre (T4 livre), triiodotironina (T3), anticorpos antitireoperoxidase (ATPO), anticorpos antitireoglobulina (ATT), anticorpos anti-recetor de tiotropina (TRAb), o perfil glicêmico a partir da dosagem de glicose em jejum, insulina e hemoglobina glicada (A1c), o perfil lipídico pela dosagem de colesterol e triglicérides e os parâmetros relacionados com o metabolismo ósseo e mineral foram cálcio, fósforo, magnésio, fosfatase alcalina, paratormônio (PTH), 25-OH-vitamina D. A glicose, o cálcio, o fósforo, o magnésio e a creatinina foram também medidos em amostras de urina para calcular a sua fração de excreção.

Os sujeitos foram classificados em hipotireoidismo quando os níveis de TSH estavam maiores que 10 mUI/L, com T4l normal ou abaixo dos valores de referência, e hipotireoidismo subclínico quando TSH estava entre o limite superior da normalidade e 10 mUI/L e sem sintomas. Já o hipertireoidismo foi caracterizado por níveis suprimidos de TSH e níveis elevados de T4l, e hipertireoidismo subclínico para TSH suprimido e T4 livre normal. Apesar de 10 a 15% da população geral sem DT poder apresentar anticorpos anti-tireoidianos (ATPO e ATT), e não haver um ponto de corte de níveis desses anticorpos para separar os grupos com e sem DT considerou-se autoimunidade tireoidiana para valores dos anticorpos (ATPO, ATT e TRAb) acima dos valores de referência.

O método de análise de cada exame laboratorial está definido no quadro 4.

Quadro 4. Métodos de análise laboratorial dos respectivos metabólitos estudados.

Método de análise	Metabólitos
Hexoquinase	Glicose
Quimioluminescência	Insulina basal, TSH, T4L, T3, ATPO, TRAb, Vitamina D
Imunoensaio de inibição turbidimétrica	A1c
Esterase/oxidase	TG, HDL, LDL
Eliminação/catalase	Não-HDL
Enzimático	Creatinina
Azul de Xilidil	Magnésio
Fosfomolibdato UV	Fósforo
O-Cresolftaleína complexona	Cálcio
Cinético colorimétrico	Fosfatase alcalina
Verde de Bromocresol	Albumina
Eletroquimioluminescência	Anticorpos anti-receptor TSH, PTH

Legenda: ATPO: anticorpos antitireoperoxidase; ATT: anticorpo antitireoglobulina; A1c - Hemoglobina Glicada; PTH: paratormônio; TG – Triglicerídeos; TRAb: anticorpo antirreceptor de TSH; TSH - Hormônio estimulante da tireoide; T3 – Triiodotironina; T4L: Tiroxina Livre.

Para os exames de urina, foram coletados 20 mL de urina, sendo seguido o protocolo da coleta de jato médio da primeira urina da manhã. Os pacientes foram orientados a higienizar com água e sabão neutro a região genital antes da coleta, iniciar a diurese, desprezando o primeiro jato e coletando o jato médio.

A densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar (L1L4), de fêmur total e do colo do fêmur foram adquiridas através de absorciometria de raios X de dupla energia (densitometria óssea, DXA), com protocolo de aquisição e resultados interpretados de acordo com a Posição Oficial da Sociedade Internacional de Densitometria Clínica de 2023 (Shuhart *et al.*, 2024). Foram realizadas avaliações do fêmur total e do colo do fêmur, uma vez que o fêmur total avalia uma maior quantidade de osso, incluindo osso trabecular, o que permite uma avaliação mais precisa do metabolismo ósseo.

O hiperparatireoidismo (HPPT) é definido por duas dosagens de níveis de PTH acima do valor de referência (maior que 65 pg/ml) com pelo menos duas semanas de diferença entre elas, podendo apresentar elevação dos níveis de cálcio sérico associado, sendo classificado como HPPT hipercalcêmico ou níveis de cálcio sérico dentro da normalidade, sendo classificado como HPPT normocalcêmico (Bilezikian *et al.*, 2022; Minisola *et al.*, 2022).

Como a faixa etária de todo o grupo se estendia dos 18 aos 74 anos e a DMO expressa em T-score não deve ser utilizada para mulheres no período da menacme e para homens com menos de 50 anos, foi utilizado o Z-score da DMO para comparar todos os indivíduos.

A densitometria óssea foi realizada no aparelho *GE HEALTHCARE*[®], modelo *LUNAR PRODIGY ADVANCE* e versão do software - *ENCORE 18*. A interpretação da DXA foi

realizada de acordo com o Posicionamento Oficial da Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (Shuhart *et al.*, 2024).

A USG de tireoide foi realizada em aparelho *PHILIPS*[®], modelo: *AFFINITI 50G* e versão do software: *1.5.8.916*.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram expressos em média e desvio padrão ($\bar{X} \pm DP$) e medianas e intervalos interquartis (Med (IQR)) para variáveis contínuas de distribuição normal e não normal, respectivamente. Para realização do teste de normalidade das variáveis, foi utilizado o teste Shapiro-Wilk. Variáveis categóricas foram expressas por frequências absolutas e percentuais.

O teste T para amostras independentes foi utilizado para comparação de variáveis de distribuição normal e o teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparação das variáveis não normais entre os grupos.

Para comparar médias de três ou mais subgrupos, foi utilizada a análise de variância, ANOVA. Para a análise de correlação de variáveis de distribuição normal, no grupo de pacientes com HAP, utilizou-se a correlação de Pearson. Já para as correlações em que, ao menos uma das variáveis era não normal, foi utilizado a correlação de Spearman.

Foi definido o nível de significância em 0,05 para todos os testes. Os dados foram analisados no software Statistical Package for Social Science (IBM SPSS[®]) versão 27.0.

3.5 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Brasília (CEP-FM/UnB) em 2 de setembro de 2022, sob o registro CAAE 60463422.6.0000.5558, número do parecer: 5.622.834 (Anexo 1).

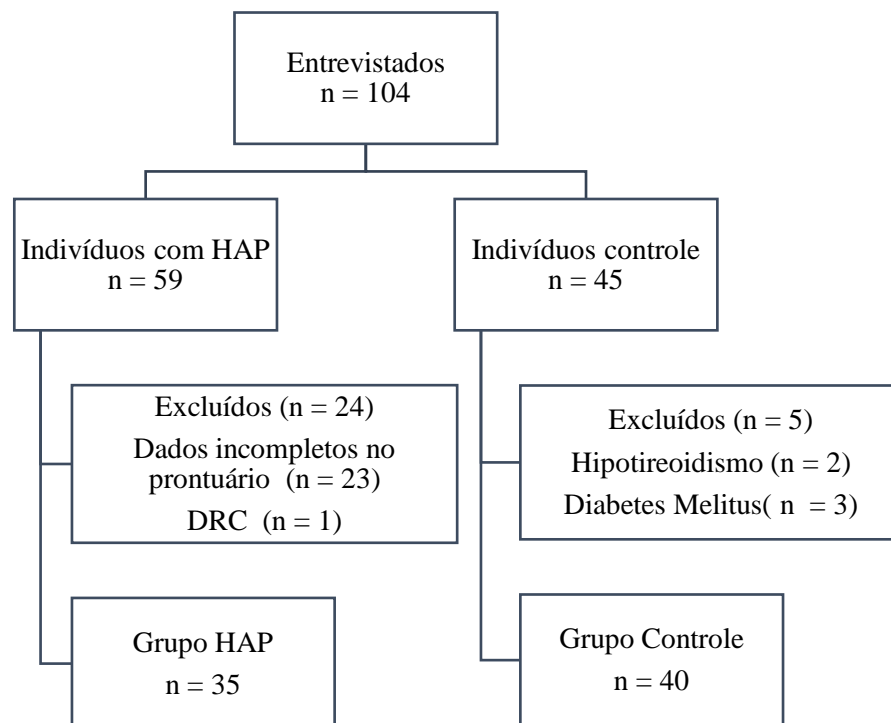
Os participantes que aceitaram o convite para participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), apresentado no apêndice 1.

A execução do estudo seguiu os princípios éticos para as pesquisas médicas em seres humanos da Declaração de Helsinque / Associação Médica Mundial, de 1964, com última revisão em 2013.

4. RESULTADOS

Foram recrutados para a pesquisa 104 sujeitos, que cumpriam os critérios de inclusão. Desses, 59 eram do grupo com HAP e 45 do grupo controle. Após aplicação dos critérios de exclusão, o grupo HAP consistiu em 35 participantes e o grupo controle, em 40 participantes (Fluxograma 1).

Fluxograma 1. Estruturação da amostragem do grupo com HAP e grupo controle do estudo.



Legenda: DRC: doença renal crônica; HAP: hipertensão arterial pulmonar.

Os dados clínico-demográficos dos participantes do estudo estão representados na Tabela 1.

Tabela 1 – Caracterização clínica e demográfica dos participantes do estudo.

Características	Grupo com HAP (n = 35)	Grupo Controle (n = 40)	p-valor*
Idade, em anos, $\bar{X} \pm DP$	46 \pm 15,5	41,8 \pm 13,1	0,20
Sexo			
Feminino, n (%)	34 (97,1)	39 (97,5)	0,92
Masculino, n (%)	1 (2,9)	1 (2,5)	
IMC, em Kg/m ² , $\bar{X} \pm DP$	27,5 \pm 5,9	26,9 \pm 4,3	0,63
Atualmente tabagista, n (%)	0	1 (2,5)	0,35
Tabagista prévio, n (%)	2 (5,7)	0	0,41
Tempo de atividade física, minutos por semana, $\bar{X} \pm DP$	60,29 \pm 103,25	98,88 \pm 137,60	0,17
Intensidade da atividade física, n (%)			0,17
Sedentário	23 (65,7)	24 (60)	
Leve	9 (25,7)	5 (12,5)	
Moderada	2 (5,7)	8 (20)	
Intensa	1 (2,9)	3 (7,5)	
Intolerância à lactose, n (%)	3 (8,6)	5 (12,5)	0,59
Histórico familiar de DM, n (%)	17 (48,6)	8 (20)	0,01
Histórico familiar de hipotireoidismo, n (%)	5 (14,3)	5 (12,5)	0,82
Histórico familiar de dislipidemia, n (%)	3 (8,6)	0 (0)	0,08
Diagnóstico de hipotireoidismo prévio ao diagnóstico de HAP, n (%)	2 (5,7)	-	-
Uso de sildenafil, n (%)	34 (97,1)	-	-
Uso de Ambrisentana, n (%)	2 (5,7)	-	-
Uso de Bosentana, n (%)	26 (74,3)	-	-
Uso de Furosemida, n (%)		-	-
Sim, até 80 mg/dia	13 (34,3)		
Sim, mais que 80 mg/dia	9 (25,8)		
Uso de Prednisona, n (%)		-	-
Não	28 (80)		
Sim, menos que 10 mg/dia	7 (20)		
Uso de Hidroclorotiazida, n (%)	5 (14,3)	-	-

Legenda: DM: diabetes mellitus; DP: desvio-padrão; HAP: hipertensão arterial pulmonar; IMC: índice de massa corporal; \bar{X} : média.

As informações clínicas relacionadas à HAP, grau de dispneia, hemodinâmica pulmonar, capacidade de exercício e nível de BNP/NT-próBNP estão representadas na Tabela 2. Considerando os critérios de TC6m, BNP/NT-próBNP e CF-NYHA (Boucly *et al.*, 2022), 19 pacientes apresentaram perfil de baixo risco, 11 apresentaram perfil de risco intermediário baixo, 4 apresentaram perfil de risco intermediário alto e um apresentou perfil de alto risco.

Tabela 2 – Características clínicas e hemodinâmica dos pacientes com HAP.

Tipo de avaliação	Parâmetros	Valores
CF – NYHA, n (%) (n = 35)	Classe 1, n (%)	11 (31,4)
	Classe 2, n (%)	13 (37,1)
	Classe 3, n (%)	10 (28,6)
	Classe 4, n (%)	1 (2,9)
Teste da caminhada, $\bar{X} \pm DP$ (n = 35)	Distância percorrida, m	400,69 \pm 17,33
	FC inicial, bpm	89,09 \pm 2,49
	FC final, bpm	115,77 \pm 3,41
	SatO2 inicial, %	94 \pm 0,66
	SatO2 final, %	89,37 \pm 1,34
Pró-BNP (pg/mL), $\bar{X} \pm DP$ (n = 34)		681,28 \pm 189,56
CATE - D, $\bar{X} \pm DP$ (n = 35)	PAPM (mmHg)	51,16 \pm 2,69
	PAD (mmHg)	7,38 \pm 0,6
	PAOP (mmHg)	11,14 \pm 1,48
	RVP (dyne.s/cm ⁵)	12,19 \pm 1,46
	Índice Cardíaco (L/minuto/m ²)	2,67 \pm 0,18
Classificação HAP, n (%)	Colagenose	14 (40)
	Idiopático	9 (25,7)
	Cardiopatía congênita	8 (22,9)
	Esquistossomose	2 (5,7)
	Congênita	2 (5,7)

Legenda: bpm: batimentos por minuto; CATE - D: cateterismo cardíaco direito; HAP: hipertensão arterial pulmonar; NYHA: *New York Heart Association*; PAD: pressão arterial diastólica final de ventrículo esquerdo; PAOP: pressão arterial de oclusão pulmonar; PAPM: pressão na artéria pulmonar média; RVP: resistência vascular periférica; $\bar{X} \pm DP$: média \pm desvio-padrão.

4.1 METABOLISMO TIREOIDIANO

Os dados referentes ao metabolismo tireoideano estão apresentados na Tabela 3 e a análise dos parâmetros da ultrassonografia de tireoide, na Tabela 4. No grupo com HAP oito pacientes apresentaram hipotireoidismo (22,9%), dois pacientes tinham diagnóstico e estavam em uso de levotiroxina, dos seis que estavam sem tratamento, a média do TSH foi de 12,081 mUI/L, com desvio padrão de 9,19. No grupo controle apenas um (2,5%) paciente apresentava hipotireoidismo, $p = 0,007$. Em relação à autoimunidade, apenas um paciente com HAP apresentou positividade para TRAB, porém com T4I e T3 normais, e TSH próximo ao limite inferior.

Não foi observada diferença nos níveis de TSH ao comparar os pacientes do grupo de HAP ($4,07 \pm 4,91$ mUI/L) e do grupo controle ($2,83 \pm 2,01$ mUI/L), $p = 0,15$. Também não encontramos diferença nos níveis de TSH entre os pacientes ($p = 0,78$) quando agrupados de acordo com a estratificação de risco da HAP nos quatro estratos (Boucly *et al.*, 2022).

Tabela 3 – Resultados laboratoriais referentes ao metabolismo tireoidiano.

Exames Laboratoriais	Grupo com HAP (n = 35)	Grupo controle (n = 40)	p-valor*
TSH, n (%)			0,78
Diminuído	1 (2,9)	0	
Normal	27 (77,1)	34 (85)	
Elevado	7 (20)	6 (15)	
T4L, faixa de normalidade, n (%)	35 (100)	40 (100)	1
T3, faixa de normalidade, n (%)	35 (100)	40 (100)	1
ATPO reagente, n (%)	5 (14,3)	4 (10)	0,568
ATT reagente, n (%)	4 (11,4)	0 (0)	0,028
TRAB reagente, n (%)	1 (2,9)	0 (0)	0,28

Legenda: TSH: Hormônio estimulante da tireoide; T4L: Tiroxina livre; T3:Triiodotironina; ATPO: Anticorpo antitireoperoxidase; ATT: Anticorpo antitireoglobulina; TRAB: Anticorpo antirreceptor do TSH.

Tabela 4 – Descrição dos dados da ultrassonografia de tireoide dos grupos estudados.

	Grupo com HAP (n = 35)	Grupo Controle (n = 40)	p-valor*
Volume da glândula em cm ³ , $\bar{X} \pm DP$	6,37 \pm 3,08	7,11 \pm 2,5	0,26
Ecotextura homogênea, n (%)	29 (82,9)	36 (90)	0,37
Presença de cistos, n (%)	7 (20)	10 (25)	0,6
Presença de nódulos, n (%)	12 (25,7)	10 (47,5)	0,37
Fluxo sanguíneo normal ao Doppler, n (%)	34 (97,1)	39 (97,5)	0,92

Legenda: \bar{X} : média; DP: desvio-padrão.

4.2 METABOLISMO GLICÊMICO E LIPÍDICO

Os resultados da avaliação do metabolismo glicêmico e lipídico estão apresentados na Tabela 5.

O grupo com HAP apresentou prevalência de RI de 51,4% e o grupo controle 47,5%, p = 0,74. O histórico familiar de DM2 foi mais prevalente no grupo com HAP (48,6%) do que no grupo controle (20%), com p = 0,01.

Considerando os sete pacientes do grupo com HAP que utilizam corticoide, a média da A1c foi de 5,33% com desvio padrão de 0,76.

O nível de colesterol total do grupo com HAP (170,46 mg/dL \pm 35,51) foi menor que do que do grupo controle (192,1 mg/dL \pm 34,44), p < 0,05.

Tabela 5 – Resultados laboratoriais referentes ao metabolismo glicêmico e lipídico.

Exames Laboratoriais	Grupo com HAP (n = 35)	Grupo controle (n = 40)	p-valor*
Glicose (mg/dL), Med (IQR)	93 (22)	89 (11)	0,27
Insulina (μ U/mL), Med (IQR)	12,1 (7,3)	11,5 (7,1)	0,92
Homa IR, Med (IQR)	2,92 (1,85)	2,63 (1,65)	0,74
A1c (%), Med (IQR)	6,1 (6)	5,47 (0,35)	0,006
Colesterol Total (mg/dL), $\bar{X} \pm$ DP	170,46 \pm 35,51	192,1 \pm 34,44	0,009
Triglicerídeos (mg/dL), Med (IQR)	111 (68)	114 (77)	0,93
HDL (mg/dL), $\bar{X} \pm$ DP	52,23 \pm 16,42	56 \pm 55,5	0,2
Relação TG/HDL, Med (IQR)	2,46 (1,92)	2,26 (1,7)	0,42
LDL (mg/dL), Med (IQR)	105 (46)	121,6 (35,02)	0,012
Glicose Urinária (mg/dL), $\bar{X} \pm$ DP	0,06 \pm 0,24	0	0,13

Legenda: A1c: Hemoglobina glicada; DP: desvio-padrão; IQR: Intervalo Interquartil; Med: mediana; \bar{X} : média.

4.3 METABOLISMO OSTEOMINERAL

Os dados referentes às análises do metabolismo osteomineral e da densitometria óssea, encontram-se nas Tabela 6 e 7.

O grupo com HAP apresentou valores médios de PTH maiores que o grupo controle conforme presente na tabela 6, mas não foi encontrada diferença em relação ao cálcio sérico, albumina, 25-hidroxivitamina D, fosfatase alcalina e cálcio urinário corrigido pela creatinúria.

Oito pacientes do grupo com HAP apresentaram hiperparatireoidismo (HPPT), com média de PTH (104,8 \pm 23,3 pg/mL) maior que a do grupo HAP sem aumento do PTH (47,3 \pm 13,8 pg/mL), $p = 0,0003$. Dos pacientes com HPPT, os valores de PTH variaram de 79,8 a 161 pg/mL. Deles, seis encontravam-se normocalcêmicos e dois, hipercalcêmicos. No grupo controle não foi observado nenhum paciente com valores elevados de PTH. Os pacientes com HAP e HPPT apresentaram uma média do nível de creatinina mais elevada (0,98 \pm 0,12 mg/dL) do que os pacientes com HAP com PTH normal (0,76 \pm 0,14 mg/dL), $p = 0,0004$, assim como maior nível de NT-proBNP (2.062,8 \pm 1.723,3pg/mL vs 280,2 \pm 292,2 pg/mL), $p = 0,02$.

Ao se comparar os pacientes com HAP e HPPT e aqueles com HAP e níveis normais de PTH não se observou diferença na média de idades (52,2 \pm 14,9 anos; 44,0 \pm 16,8 anos, respectivamente, $p = 0,171$), no IMC ($p = 0,5$), nas concentrações séricas ($p = 0,63$) ou urinárias ($p = 0,43$) de cálcio, nas concentrações séricas ($p = 0,45$) ou urinárias ($p = 0,46$) de fosfato, na 25(OH)Vitamina D ($p = 0,275$), na A1c ($p = 0,87$), na relação TG/HDL ($p = 0,5$), nos valores

de Z-escore da DMO de coluna lombar ($p = 0,46$), de colo de fêmur ($p = 0,29$), de fêmur total ($p = 0,15$), de rádio 33% ($p = 0,12$) ou na proporção de indivíduos com comprometimento da massa óssea (baixa massa óssea, osteopenia ou osteoporose, $p = 0,276$).

Tabela 6. Resultados laboratoriais referentes ao metabolismo osteomineral.

Exames Laboratoriais	Grupo com HAP (n = 35)	Grupo controle (n = 40)	p-valor*
Séricos			
Creatinina (mg/dL), $\bar{X} \pm DP$	0,81 \pm 0,16	0,76 \pm 0,13	0,16
Magnésio (mg/dL), $\bar{X} \pm DP$	1,98 \pm 0,18	2 \pm 2	0,27
Fósforo (mg/dL), Med (IQR)	3,9 (0,6)	3,9 (0,7)	0,99
Cálcio (mg/dL), $\bar{X} \pm DP$	9,29 \pm 0,64	9,32 \pm 0,35	0,8
Fosfatase Alcalina (U/L), Med (IQR)	83 (38)	72,7 (16,31)	0,18
Albumina (g/dL), Med (IQR)	4,3 (0,5)	4,35 (0,23)	0,56
25(OH)D (ng/mL), $\bar{X} \pm DP$	28,66 \pm 10,23	29,18 \pm 8,1	0,81
Urinários			
Cálcio (mg/dL), Med (IQR)	8,6 (9,5)	11,6 (8,85)	0,003
Creatinina (mg/dL), Med (IQR)	117,8 (118,1)	124,5 (84,3)	0,44
Fósforo (mg/mg de creatinina), $\bar{X} \pm DP$	0,55 \pm 0,26	0,63 \pm 0,23	0,13
Magnésio (mg/mg de creatinina), Med (IQR)	0,05 (0,02 – 0,08)	0,07 (0,05)	0,02
FE Cálcio (%), Med (IQR)	0,0063 (0,0059)	0,0086 (0,0051)	0,065
FE Fósforo (%), Med (IQR)	0,0013 (0,001)	0,0012 (0,0006)	0,516
FE Magnésio (%), Med (IQR)	0,0002 (0,0002)	0,0002 (0,0001)	0,982
Paratormônio (pg/mL), Med (IQR)	62 (31,6)	37,59 (10,59)	<0,001

Legenda: DP: desvio-padrão; FE: fração de excreção urinária; HAP: hipertensão arterial pulmonar; IQR: Intervalo Interquartil; Med: mediana; \bar{X} : média; 25OHD: 25(OH)Vitamina D.

Tabela 7. Descrição da densitometria óssea dos grupos estudados.

		Grupo com HAP (n = 35)	Grupo Controle (n = 40)	p- valor*
Pacientes do sexo feminino na menacme e masculino com menos de 50 anos	DMO normal, n (%)	18 (90)	24 (92,3)	0,78
	Baixa DMO, n (%)	2 (10)	2 (7,7)	0,78
Pacientes na menopausa	DMO normal, n (%)	2 (13,3)	6 (42,8)	0,07
	Osteopenia, n (%)	7 (46,7)	4 (28,6)	0,31
	Osteoporose, n (%)	6 (40)	4 (28,6)	0,51
Z-escore L1-L4, $\bar{X} \pm DP$		-0,134 \pm 1,665	0,563 \pm 1,375	0,051
Z-escore de fêmur total, $\bar{X} \pm DP$		-0,149 \pm 1,247	0,497 \pm 1,132	0,021
Z-escore de colo de fêmur, $\bar{X} \pm DP$		-0,137 \pm 1,069	0,353 \pm 0,937	0,038
Z-escore de rádio 33%, $\bar{X} \pm DP$		-0,414 \pm 1,415	-0,277 \pm 1,009	0,509
DMO normal n, (%) – considerando o Z-escore		20 (57,1)	32 (80)	0,032
Baixa massa óssea/osteopenia n, (%)– considerando o Z-escore		12 (34,3)	5 (12,5)	0,024
Osteoporose n, (%)– considerando o Z-escore		3 (8,6)	3 (7,5)	0,86
Alteração da DMO, n(%)		15 (43)	8 (20)	0,032

Legenda: DMO: densidade mineral óssea; \bar{X} : média; DP: desvio-padrão.

A prevalência de pacientes com distúrbios da massa óssea, incluindo osteopenia, osteoporose e baixa DMO foi de 43% no grupo com HAP, em comparação com o grupo controle 20%, $p= 0,032$.

O risco relativo de apresentar baixa densidade mineral óssea, osteopenia ou osteoporose entre pacientes com HAP foi 2,13 vezes maior do que nos indivíduos do grupo de controle, com uma razão de chances de 3. O risco relativo de pacientes com HAP apresentarem osteoporose foi 1,52 vezes maior do que nos indivíduos do grupo de controle, com uma razão de chances de 1,6.

Além disso, em média Z-escore de fêmur total e de Z-escore de colo de fêmur do grupo HAP foram menores do que o grupo controle, (grupo com HAP = $-0,149 \pm 1,247$ vs grupo controle = $0,497 \pm 1,132$), $p = 0,021$ e (grupo com HAP = $-0,137 \pm 1,069$ vs grupo controle = $0,353 \pm 0,937$), $p = 0,038$, respectivamente.

4.4 CORRELAÇÕES ENTRE AS VARIÁVEIS

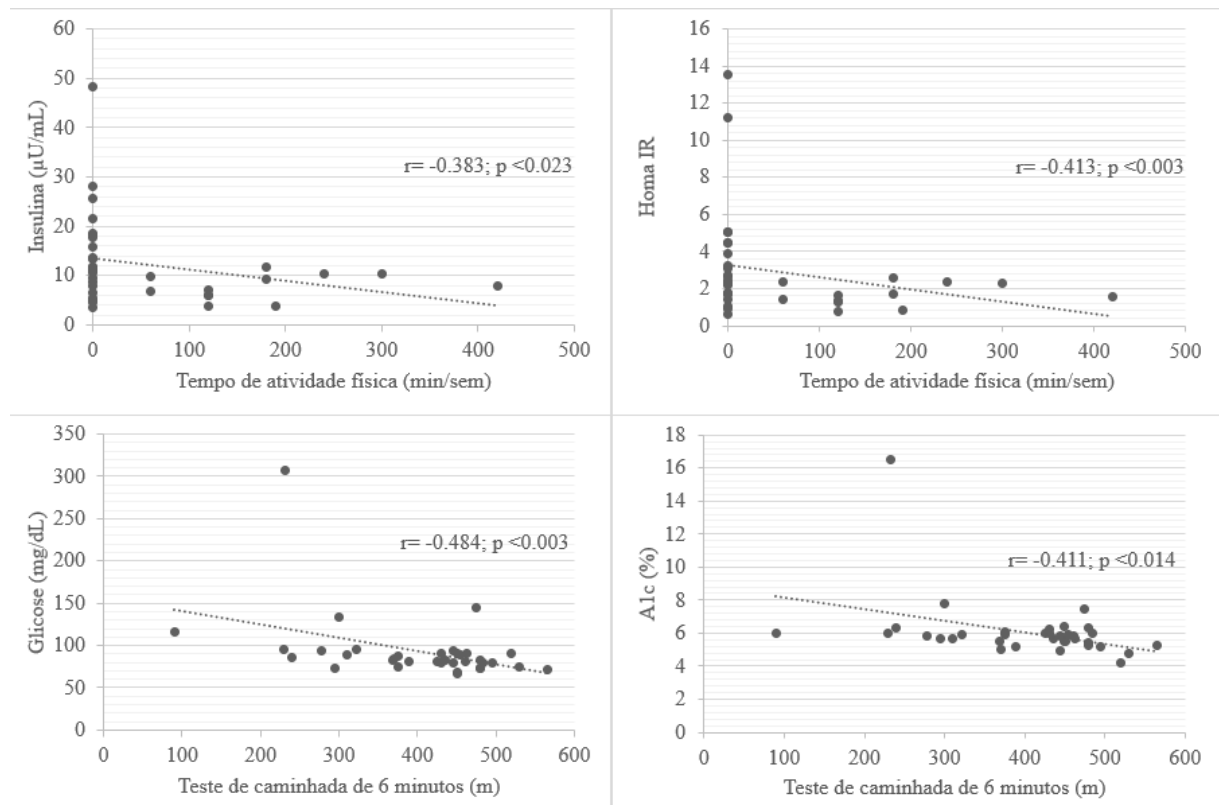
Em pacientes com HAP foram encontradas correlações positivas entre IMC e nível de insulina ($r= 0.406$; $p= 0.015$), HOMA_IR ($r= 0.461$; $p= 0.005$), A1c ($r= 0.406$; $p= 0.015$), triglicerídeos ($r= 0.425$; $p= 0.011$) e relação triglicerídeos/HDL ($r= 0.414$; $p= 0.013$). Houve correlação positiva de glicemia com triglicerídeos ($r= 0.403$; $p= 0.017$) e cálcio ($r= 0.469$; $p= 0.004$). A A1c se correlacionou positivamente com a relação triglicerídeos/HDL ($r= 0.340$; $p= 0.046$).

Observou-se correlações entre variáveis relacionadas a atividade/capacidade física e metabolismo glicêmico. O tempo de atividade física se correlacionou negativamente com o nível de insulina ($r= -0.383$; $p < 0.023$) e com HOMA_IR ($r= -0.413$; $p < 0.003$) e a distância percorrida no TC6M se correlacionou negativamente com o nível de glicose ($r= -0.484$; $p < 0.003$) e A1c ($r= -0.411$; $p < 0.014$).

O IMC se correlacionou positivamente com a massa óssea: IMC e Z-escore de coluna lombar ($r= 0.522$; $p= 0.001$) e Z-score de fêmur total ($r= 0.389$; $p= 0.021$).

Ao se analisar a proporção de indivíduos com distúrbios no metabolismo glicêmico, lipídico, tireoidiano e osteomineral em grupos organizados de acordo com gravidade da HAP, não se encontrou diferença.

Figura 4. Correlações entre tempo de atividade física e insulina e Homa IR. Correlação entre distância percorrida no teste de caminhada e glicemia e A1c no grupo com HAP.



Legenda: A1c: Hemoglobina Glicada; Homa Ir: Modelo de homeostase matemático de acesso à insulino-resistência (*homeostasis model assessment of insulin resistance*).

5. DISCUSSÃO

Dados da literatura mostram que indivíduos com HAP apresentam maiores prevalências de alterações relacionadas à função tireoidiana, resistência à insulina, dislipidemia e metabolismo ósseo, as quais podem ter impacto na evolução clínica (Lang e Palazzini, 2019). Nosso estudo avaliou, de forma transversal, as prevalências de distúrbios metabólicos em indivíduos com HAP acompanhados ambulatorialmente, comparando os achados aos de um grupo controle.

Considerando os critérios de TC6m, BNP/NT-próBNP e CF-NYHA, 19 pacientes apresentaram perfil de baixo risco, 11 apresentaram perfil de risco intermediário baixo, 4 apresentaram perfil de risco intermediário alto e um apresentou perfil de alto risco. Este perfil foi diferente do relatado na literatura, em que cerca de 60% dos pacientes são classificados como risco intermediário (baixo/alto) (Boucly *et al.*, 2022). Essa diferença pode ser parcialmente explicada pelo método de amostragem (amostra de conveniência) e ao pequeno número de pacientes. Os dados hemodinâmicos também tiveram um perfil de menor gravidade nesse grupo de pacientes com HAP.

Quanto às tireoidopatias, a prevalência de hipotireoidismo no grupo com HAP foi de 22,9%, sendo consistente com a literatura que relata prevalência em paciente com HAP em torno de 19 a 24% (Li *et al.*, 2007). Estes valores são numericamente superiores aos observados na população geral brasileira que varia de 5,7 a 7,4% e em outras populações mundiais, em que a prevalência varia de 2,5 a 9,5% (Benseñor *et al.*, 2011; Li *et al.*, 2007; Olmos *et al.*, 2015; Soon *et al.*, 2011).

Outro fator importante avaliado foi a ausência de alteração do fluxo sanguíneo ao doppler da glândula tireoide de pacientes com HAP. Tendo em vista as alterações hemodinâmicas geradas pela HAP, foi levantada a hipótese de menor fluxo sanguíneo na tireoide associado ao baixo débito cardíaco que pode ocorrer em fases avançadas de doença, em consequência da disfunção ventricular direita. No entanto essa hipótese não se confirmou após realização do USG com Doppler.

A avaliação do metabolismo glicêmico mostrou que o grupo com HAP possuía maiores níveis de A1c. O histórico familiar de DM mais frequente no grupo HAP que o grupo controle pode ter contribuído, em parte, para esse achado. Os níveis elevados de A1c estão associados à piora do prognóstico dos pacientes com HAP, provavelmente por mecanismos inflamatórios, como aumento da liberação de citocinas, que podem afetar o remodelamento cardíaco e contribuir para aumentar resistência vascular pulmonar (Abernethy *et al.*, 2015).

Observamos que os níveis de A1c e os níveis de glicose em jejum, no grupo com HAP, apresentaram correlações inversas com a distância percorrida no teste de caminhada, respectivamente. Essas correlações sugerem que a maior limitação aos esforços e, possivelmente níveis mais baixos de atividade física para tarefas cotidianas também podem ter contribuído para os níveis mais elevados de A1c.

Considerando a RI, a prevalência da amostra estudada (51,4%) está de acordo com a descrita na literatura (Elisa A Bradley, 2014). No entanto não houve significância estatística quando comparado ao grupo controle que apresentou prevalência de 47,5% ($p=0,74$). Apesar de não se ter encontrado diferença com o grupo controle, avaliou-se os dados do grupo HAP com os dados da população do Distrito Federal (DF), cuja prevalência de RI é de 30,41% (Costa Ribeiro, Da Foizer, Filgueira e Carvalho Moreira, 2018) e da população Brasileira a partir do método HOMA-IR, descrita como de 39,1% (Maria Teixeira *et al.*, 2020). Essa comparação sugere que a prevalência de RI no grupo com HAP seja maior que média do DF e a média brasileira. Considerando-se que ambos os grupos estudados nesse trabalho apresentavam IMC compatível com sobrepeso, é possível que esse fator tenha contribuído para não se identificar diferença de RI entre os grupos estudados (Norton *et al.*, 2022).

É bem descrito que o excesso de gordura corporal impacta diretamente no metabolismo glicêmico e lipídico, o que foi confirmado nos pacientes com HAP (Jung e Choi, 2014; Lee, Park e Choi, 2022). O IMC apresentou correlação positiva com os seguintes parâmetros: níveis de insulina ($p=0,015$), HOMA-IR ($p=0,005$), A1c ($p=0,015$), TG ($p=0,011$) e relação TG/HDL ($p=0,013$). Além disso, o tempo de atividade física também demonstrou correlação negativa moderada com HOMA-IR, ($p<0,003$) (Figura 4).

Dados da literatura sugerem que a RI na HAP se caracterize por alterações nos eixos da homeostase lipídica e lipoprotéica, caracterizadas pela elevação da relação TG/HDL e lipoproteínas circulantes de cadeia média e longa, mais do que pelas métricas clássicas de homeostase da glicose (Hemnes *et al.*, 2019). Em nosso estudo não houve diferença da relação TG/HDL entre os grupos, mas chama atenção que o grupo controle também apresentava IMC elevado e nível alto de sedentarismo, o que pode justificar este resultado.

As alterações do metabolismo lipídico descritas na literatura se confirmaram em nossos resultados. Os níveis de colesterol total no grupo HAP foram mais baixos que os do grupo controle, às custas de níveis mais baixos de LDL, uma vez que os níveis de HDL foram semelhantes entre os grupos. Nos pacientes com HAP níveis reduzidos de LDL se associam a pior prognóstico, assim como menores níveis de HDL (Jonas *et al.*, 2018; Jonas e Kopeć, 2019; Kopeć *et al.*, 2017). É provável que essas alterações do metabolismo lipídico se relacionem

com o ambiente inflamatório ao nível endotelial e contribuam para intensificação do remodelamento e enrijecimento vascular pulmonar (Rabinovitch et al., 2014; Soon et al., 2010; Kopeć et al., 2013). Um estudo experimental com camundongos privados de receptores para LDL mostrou que os animais apresentavam maior depósito lipídico nos pulmões, remodelamento vascular pulmonar, hipertrofia e dilatação ventricular direita (Umar *et al.*, 2020).

A hipótese da redução do LDL na população com HAP está baseada em duas hipóteses principais. A primeira justificada pelos níveis inflamatórios maiores em indivíduos com HAP, fazendo com que as citocinas inflamatórias ativem a maior depuração do LDL (Kopeć *et al.*, 2017). E a segunda, pelo fato de que a sobrecarga ventricular direita causada pela HAP pode gerar congestão hepática contribuindo na produção reduzida de LDL nesse grupo de pacientes (Kopeć *et al.*, 2017; Møller e Bernardi, 2013).

Em nosso estudo encontramos uma prevalência de distúrbios da DMO, incluindo baixa densidade mineral óssea, osteopenia e osteoporose de 43% no grupo de HAP, e um risco relativo 2,13 vezes maior do que os indivíduos do grupo de controle. Além disso, as médias de Z-escore de colo de fêmur e fêmur total no grupo de HAP foram mais baixas do que no grupo controle, o que pode sugerir um impacto negativo da HAP na DMO.

A correlação positiva moderada entre IMC e o Z-escore de L1-L4 e de fêmur total no grupo com HAP pode ser explicada pela carga mecânica sobre o osso, que é aumentada em pacientes com sobrepeso e obesidade (Fassio *et al.*, 2018). Em oposição a esse efeito positivo do peso sobre a massa óssea, o microambiente inflamatório, proeminente na HAP e agravado pela obesidade, limitações na atividade física e/ou intervenções farmacológicas, podem se sobrepor à proteção mecânica, levando a uma menor massa óssea quando comparada ao grupo controle (Fassio *et al.*, 2018).

Uma prevalência de 69% de osteopenia e osteoporose foi relatada em um estudo de coorte com indivíduos com HAP, mas eram pacientes gravemente afetados em avaliação para transplante de pulmão (Malik, McCarthy e Minai, 2012). Outro estudo, com 32 pacientes russos com HAP e CF-NYHA III e IV, população também mais sintomática, descreveu uma correlação positiva entre o Z-escore da coluna lombar e do colo do fêmur e a resistência vascular pulmonar (Kochetkova *et al.*, 2017). Em nosso estudo, não encontramos correlação entre resistência vascular pulmonar, índice cardíaco e pressão atrial direita com o Z-escore, mas chama atenção o perfil de menor gravidade relacionado à HAP dos pacientes avaliados.

Os mecanismos relacionados a menor massa óssea em pacientes com HAP ainda não estão elucidados (Malik, McCarthy e Minai, 2012). É possível que haja relação com os baixos

níveis de atividade física, embora em nossos resultados não tenha sido encontrada diferença em relação ao tempo de atividade física praticada pelos indivíduos do grupo controle. O uso de glicocorticoides, mais comum em pacientes que apresentam a associação de HAP e doenças do colágeno, e o uso de altas doses de diurético de alça, pelo seu efeito calciurético também podem contribuir para a redução de massa óssea identificada no grupo HAP (Nishio *et al.*, 2003). No entanto, a calciúria corrigida para a creatinina urinária se mostrou normal em nossos pacientes e semelhante ao grupo controle.

No Quadro 5, apresentamos os mecanismos fisiopatogênicos dos glicocorticoides sobre o metabolismo ósseo (Chotiyarnwong e McCloskey, 2020).

Quadro 5. Mecanismos de interferência negativa do glicocorticoide na massa óssea.

Topografia	Mecanismos
Osteoblastos	↓ diferenciação em osteoblastos maduros ↓ da síntese de matriz osteoide ↑ apoptose de osteoblastos maduros ↑ da expressão de RANK-L
Osteoclastos	↑ do recrutamento de pré-osteoclastos ↑ da formação de osteoclastos maduros
Osteócitos	↑ da síntese de esclerostina
Outros	↑ proteólise muscular e ↓ do tônus muscular ↓ da absorção intestinal de cálcio ↑ da excreção renal de cálcio ↓ da síntese de gonadotrofinas e dos esteroides sexuais

Outros fatores clínicos que podem interferir negativamente na massa óssea, como tabagismo e IMC, não foram diferentes entre os grupos HAP e controle, neste estudo.

A média dos valores de PTH no grupo com HAP, apesar de dentro da faixa de normalidade, foram maiores que os do grupo controle ($p < 0,001$). Entretanto, oito pacientes desse grupo apresentaram HPPT, mas nenhum indivíduo do grupo controle. Dessa forma, tendo em vista que o PTH promove reabsorção óssea por estimulação dos osteoclastos, esse mecanismo também pode estar implicado na redução de massa óssea observada nesses pacientes (Nishio *et al.*, 2003; Rejnmark e Ejlsmark-Svensson, 2020).

A secreção do PTH é regulada principalmente pelos níveis séricos de cálcio, fósforo e vitamina D séricos (Talmage e Mobley, 2008). Como observado na Tabela 6, os níveis desses metabólitos encontram-se dentro da faixa da normalidade (exceto duas pacientes com hipercalcemia, com valores de 10,7 e 10,9 mg/dL) e sem alteração significativa entre os grupos.

Além disso, dentre outros fatores que poderiam influenciar na secreção de PTH estão uso de lítio e drogas calcimiméticas, não identificados nos pacientes estudados.

A possibilidade desses oito pacientes apresentarem HPPT normocalcêmico foi aventada, o qual cursa com valores elevados de PTH e calcemia normal. Entretanto, seria importante nova coleta para confirmação dos valores de PTH e cálcio para evidenciar a persistência dessa alteração e caracterizar essa condição, PTH e cálcio medidos pelo menos duas vezes em um intervalo de seis meses (Cusano, Silverberg e Bilezikian, 2013), o que não foi realizado a tempo de finalizar este estudo.

Alguns estudos mostram que o PTH extrapola seu papel no osteometabolismo e pode estar elevado em pacientes com hipertensão pulmonar por sua ação no sistema cardiovascular (Joki *et al.*, 2021). Há dados na literatura que mostram que as concentrações de PTH estão positivamente relacionadas à pressão arterial pulmonar e à resistência vascular pulmonar. Em um estudo com modelo murino, a administração de PTH exacerbou a hipertrofia do ventrículo direito e aumentou a pressão sistólica do ventrículo direito (33,6 mmHg vs. 48,2 mmHg) em ratos com hipertensão pulmonar induzida por hipóxia, em comparação com ratos não submetidos ao procedimento (Joki *et al.*, 2021).

O aumento do PTH também é descrito na literatura como um marcador de gravidade em pacientes com insuficiência cardíaca, com associação positiva aos níveis de BNP/ NT-proBNP. Em um estudo experimental, a administração de PTH a camundongos submetidos à sobrecarga ventricular esquerda determinou remodelação, com aumento da espessura muscular, aumento da cavidade interna e aumento da massa ventricular esquerda quando comparado ao grupo controle, apontando para um efeito prejudicial dos níveis elevados de PTH no coração (Loncar *et al.*, 2017; Scicchitano *et al.*, 2022).

Em nosso estudo, os níveis de creatinina e NT-proBNP foram mais altos no subgrupo que apresentava níveis elevados de PTH. Este resultado está de acordo com a literatura e sugere que a relação entre o PTH e a falha do ventrículo direito, resultante da alta resistência vascular pulmonar, se comporta de maneira semelhante ao que ocorre com a falha do ventrículo esquerdo (Cha *et al.*, 2010).

A realização do rastreio de enfermidades metabólicas em pacientes com HAP tem o potencial de identificar esses distúrbios de forma precoce, possibilitando o controle metabólico adequado com potenciais benefícios hemodinâmicos secundários e ganhos significativos em qualidade de vida, como na prevenção da osteoporose (Ashraf e Baweja, 2013; Santos *et al.*, 2002).

Esse estudo apresenta limitações relacionadas ao aspecto retrospectivo de aquisição de dados relacionados à avaliação clínica e hemodinâmica dos pacientes. As informações incompletas nos prontuários, resultou em perda de potenciais participantes para o estudo. Além disso, a amostragem por conveniência pode ter gerado vieses de seleção dos pacientes.

Apesar de ter sido realizado cálculo amostral para o estudo, considerando-se a prevalência de distúrbios tireoidianos em pacientes com HAP, é provável que o tamanho amostral tenha sido insuficiente para evidenciar diferenças existentes de outras variáveis avaliadas, em relação ao grupo controle.

Dessa forma, estudos com maior número de pacientes devem ser estimulados, apesar das dificuldades relacionadas à raridade da doença, para que seja possível compreender mais profundamente as alterações metabólicas relacionadas à HAP e suas consequências na evolução da doença.

No nosso conhecimento, este estudo é o primeiro a analisar em conjunto a prevalência de distúrbios tireoidianos, glicêmicos, lipídicos e osteometabólicos em pacientes com HAP em comparação a um grupo controle e seus resultados enfatizam a importância da avaliação desses eixos metabólicos no seguimento desse grupo de pacientes.

6. CONCLUSÃO

O grupo com HAP foi composto predominantemente por mulheres, com padrão hemodinâmico correspondente a um baixo risco de morte e com predominância de pacientes em baixo risco de morte pelos critérios não invasivos.

O grupo com HAP demonstrou prevalência mais alta de hipotireoidismo, nível mais elevado de A1c, níveis mais baixos de LDL e colesterol total, maior prevalência de HPPT, bem como Z-escore de DMO do quadril total e colo do fêmur mais baixos em relação ao grupo controle.

Não se encontrou correlação entre a gravidade da HAP e a prevalência dos referidos distúrbios.

Esses achados sugerem que a HAP está associada a uma série de potenciais implicações metabólicas sistêmicas. Esses achados reforçam a importância da avaliação desses eixos metabólicos no seguimento dos pacientes com HAP.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABERNETHY, A. D. *et al.* Impact of Diabetes in Patients with Pulmonary Hypertension. **Pulmonary Circulation**, v. 5, n. 1, p. 117–123, 1 mar. 2015.
- AOKI, Y. *et al.* Serum TSH and Total T₄ in the United States Population and Their Association With Participant Characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2002). **Thyroid**, v. 17, n. 12, p. 1211–1223, dez. 2007.
- ASHRAF, M. J.; BAWEJA, P. Obesity: the “huge” problem in cardiovascular diseases. **Missouri medicine**, v. 110, n. 6, p. 499–504, 2013.
- BANDEIRA, F.; CARVALHO, E. F. DE. Prevalência de osteoporose e fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa atendidas em serviços de referência. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 10, n. 1, p. 86–98, mar. 2007.
- BENSEÑOR, I. M. *et al.* Prevalence of thyroid disorders among older people: results from the São Paulo Ageing & Health Study. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 1, p. 155–161, jan. 2011.
- BILEZIKIAN, J. P. *et al.* Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. **Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research**, v. 37, n. 11, p. 2293–2314, 1 nov. 2022.
- BITAR, A. *et al.* Osteoporosis among patients with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis of prevalence, severity, and therapeutic outcomes. **Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences**, v. 11, n. 4, p. 310, 2019.
- BORGSTRÖM, F. *et al.* Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. **Archives of Osteoporosis**, v. 15, n. 1, p. 59, 19 dez. 2020.
- BOUCLY, A. *et al.* Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. **European Respiratory Journal**, v. 50, n. 2, p. 1700889, 3 ago. 2017.
- _____. External validation of a refined four-stratum risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. **European Respiratory Journal**, v. 59, n. 6, p. 2102419, jun. 2022.
- CHA, H. *et al.* Parathyroid hormone accelerates decompensation following left ventricular hypertrophy. **Experimental & molecular medicine**, v. 42, n. 1, p. 61–8, 31 jan. 2010.
- CHEN, J. *et al.* Differential serum lipid distribution in IPAH and CHD-PAH patients. **Respiratory Medicine**, v. 191, p. 106711, jan. 2022.
- CHOTIYARNWONG, P.; MCCLOSKEY, E. V. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 16, n. 8, p. 437–447, 14 ago. 2020.
- CHUNG, J. *et al.* Clinical applications of Doppler ultrasonography for thyroid disease: consensus statement by the Korean Society of Thyroid Radiology. **Ultrasonography**, v. 39, n. 4, p. 315–330, 1 out. 2020.
- CONDLIFFE, R. *et al.* Clinical–radiological–pathological correlation in pulmonary arterial hypertension. **European Respiratory Review**, v. 32, n. 170, p. 230138, 31 dez. 2023.
- COONS, J. C. *et al.* Pulmonary Arterial Hypertension: a Pharmacotherapeutic Update. **Current cardiology reports**, v. 21, n. 11, p. 141, 22 nov. 2019.
- COSTA RIBEIRO, M. DA; FOIZER FILGUEIRA, L.; CARVALHO MOREIRA, V. Estudo da prevalência da resistência insulínica e sua relação com o perfil lipídico e a síndrome metabólica, em pacientes do laboratório escola do UniCEUB no Distrito Federal. **Programa de Iniciação Científica - PIC/UniCEUB - Relatórios de Pesquisa**, n. 2, 3 ago. 2018.
- CUSANO, N. E.; SILVERBERG, S. J.; BILEZIKIAN, J. P. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism. **Journal of Clinical Densitometry**, v. 16, n. 1, p. 33–39, jan. 2013.

- DAS, A. *et al.* Acanthosis nigricans: A review. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 19, n. 8, p. 1857–1865, 16 ago. 2020.
- DILLON, M. F. *et al.* Preoperative Characteristics Identify Patients with Hip Fractures at Risk of Transfusion. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 439, n. NA;, p. 201–206, out. 2005.
- ELISA A BRADLEY, D. B. Pulmonary Arterial Hypertension and Insulin Resistance. **Journal of Molecular and Genetic Medicine**, v. 02, n. s1, p. 139–148, 2014.
- FASSIO, A. *et al.* The obesity paradox and osteoporosis. **Eating and weight disorders : EWD**, v. 23, n. 3, p. 293–302, 1 jun. 2018.
- FERNANDES, C. J. *et al.* Atualização no Tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 117, n. 4, p. 750–764, 7 out. 2021.
- FISHER, M. R. *et al.* Accuracy of Doppler Echocardiography in the Hemodynamic Assessment of Pulmonary Hypertension. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 179, n. 7, p. 615–621, 1 abr. 2009.
- FREEMAN, A. M.; ACEVEDO, L. A.; PENNINGS, N. **Insulin Resistance**. Cham: Springer International Publishing, 2024.
- FROST, A. *et al.* Diagnosis of pulmonary hypertension. **European Respiratory Journal**, v. 53, n. 1, p. 1801904, jan. 2019.
- GALIÈ, N. *et al.* Left Main Coronary Artery Compression in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension and Angina. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 69, n. 23, p. 2808–2817, jun. 2017.
- _____. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. **European Respiratory Journal**, v. 53, n. 1, p. 1801889, jan. 2019.
- GELONEZE, B. *et al.* The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 72, n. 2, p. 219–220, maio 2006.
- GREGSON, C. L. *et al.* UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. **Archives of osteoporosis**, v. 17, n. 1, p. 58, 5 abr. 2022.
- HEMNES, A. R. *et al.* Human PAH is characterized by a pattern of lipid-related insulin resistance. **JCI Insight**, v. 4, n. 1, 10 jan. 2019.
- HENSTRIDGE, D. C. *et al.* Metabolic control and sex: A focus on inflammatory-linked mediators. **British Journal of Pharmacology**, v. 176, n. 21, p. 4193–4207, 21 nov. 2019.
- HOEPER, M. M. *et al.* A global view of pulmonary hypertension. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 4, n. 4, p. 306–322, 1 abr. 2016.
- HOEPER, M. M. *et al.* Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. **European Respiratory Journal**, v. 50, n. 2, p. 1700740, 3 ago. 2017.
- _____. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. **European Respiratory Journal**, v. 60, n. 1, p. 2102311, jul. 2022.
- HOFFMANN, I. *et al.* Exercise Reduces the Number of Overall and Major Osteoporotic Fractures in Adults. Does Supervision Make a Difference? Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 37, n. 11, p. 2132–2148, 9 nov. 2022.
- HUMBERT, M. *et al.* 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. **European Heart Journal**, v. 43, n. 38, p. 3618–3731, 11 out. 2022.
- JABBAR, A. *et al.* Thyroid hormones and cardiovascular disease. **Nature Reviews Cardiology**, v. 14, n. 1, p. 39–55, 4 jan. 2017.
- JOKI, Y. J. *et al.* Parathyroid hormone affects right heart hemodynamics and exacerbates pulmonary hypertension. **European Heart Journal**, v. 42, n. Supplement_1, 12 out. 2021.

- JONAS, K. *et al.* High-density lipoprotein cholesterol level and pulmonary artery vasoreactivity in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. **Polish Archives of Internal Medicine**, 27 jul. 2018.
- JONAS, K.; KOPEĆ, G. HDL Cholesterol as a Marker of Disease Severity and Prognosis in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 14, p. 3514, 18 jul. 2019.
- JUNG, U.; CHOI, M.-S. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 4, p. 6184–6223, 11 abr. 2014.
- KANIS, J. A. *et al.* European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. **Osteoporosis International**, v. 19, n. 4, p. 399–428, 12 abr. 2008.
- KOCHETKOVA, E. A. *et al.* Adipokines: A Possible Contribution to Vascular and Bone Remodeling in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. **Calcified Tissue International**, v. 100, n. 4, p. 325–331, 30 abr. 2017.
- KOCHETKOVA, E. A. *et al.* Issues of Adipokine Regulation in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension and Systemic Osteopenia. **Kardiologia**, v. 17, n. 2, p. 17–23, 2018.
- KOPEĆ, G. *et al.* Low-density lipoprotein cholesterol and survival in pulmonary arterial hypertension. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 41650, 15 fev. 2017.
- KOSMAS, C. E. *et al.* The Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol (TG/HDL-C) Ratio as a Risk Marker for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease. **Diagnostics**, v. 13, n. 5, p. 929, 1 mar. 2023.
- KOVACS, G. *et al.* Use of ECG and Other Simple Non-Invasive Tools to Assess Pulmonary Hypertension. **PLOS ONE**, v. 11, n. 12, p. e0168706, 28 dez. 2016.
- KYLHAMMAR, D. *et al.* A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. **European Heart Journal**, v. 39, n. 47, p. 4175–4181, 14 dez. 2018.
- LANG, I. M.; PALAZZINI, M. The burden of comorbidities in pulmonary arterial hypertension. **European Heart Journal Supplements**, v. 21, n. Supplement_K, p. K21–K28, 1 dez. 2019.
- LAU, E. M. T. *et al.* Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. **Nature Reviews Cardiology**, v. 14, n. 10, p. 603–614, 8 out. 2017.
- LAURSEN, T. L. *et al.* Bariatric surgery in patients with non-alcoholic fatty liver disease - from pathophysiology to clinical effects. **World Journal of Hepatology**, v. 11, n. 2, p. 138–149, 27 fev. 2019.
- LEBER, L.; BEAUDET, A.; MULLER, A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. **Pulmonary Circulation**, v. 11, n. 1, p. 1–12, jan. 2021.
- LEE, S.-H.; PARK, S.-Y.; CHOI, C. S. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. **Diabetes & Metabolism Journal**, v. 46, n. 1, p. 15–37, 31 jan. 2022.
- LI, J. H. *et al.* Pulmonary Hypertension and Thyroid Disease. **Chest**, v. 132, n. 3, p. 793–797, set. 2007.
- LI, N. *et al.* An Updated Systematic Review of Cost-Effectiveness Analyses of Drugs for Osteoporosis. **PharmacoEconomics**, v. 39, n. 2, p. 181–209, 7 fev. 2021.
- LIPSY, R. J. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. **Journal of managed care pharmacy : JMCP**, v. 9, n. 1 Suppl, p. 2–5, jan. 2003.
- LONCAR, G. *et al.* Secondary hyperparathyroidism prevalence and prognostic role in elderly males with heart failure. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 40, n. 3, p. 297–304, 13 mar. 2017.

- MALIK, N.; MCCARTHY, K.; MINAI, O. A. Prevalence and Significance of Decreased Bone Density in Pulmonary Arterial Hypertension. **Southern Medical Journal**, v. 105, n. 7, p. 344–349, jul. 2012.
- MARIA TEIXEIRA, M. *et al.* Markers of adiposity, insulin resistance, prediabetes and cognitive function at baseline of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA – Brasil). **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 170, p. 108499, dez. 2020.
- MARON, B. A.; LEOPOLD, J. A.; HEMNES, A. R. Metabolic syndrome, neurohumoral modulation, and pulmonary arterial hypertension. **British Journal of Pharmacology**, v. 177, n. 7, p. 1457–1471, 18 abr. 2020.
- MARVISI, M. *et al.* Thyroid gland and pulmonary hypertension. What's the link? **Panminerva medica**, v. 55, n. 1, p. 93–97, mar. 2013.
- MATTHEWS, D. R. *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412–419, jul. 1985.
- MCLAUGHLIN, T. *et al.* Use of Metabolic Markers To Identify Overweight Individuals Who Are Insulin Resistant. **Annals of Internal Medicine**, v. 139, n. 10, p. 802, 18 nov. 2003.
- MINISOLA, S. *et al.* Epidemiology, Pathophysiology, and Genetics of Primary Hyperparathyroidism. **Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research**, v. 37, n. 11, p. 2315–2329, 1 nov. 2022.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Hipertensão Arterial Pulmonar. *Em*: PAULO DORNELLES PICON; MARIA INEZ PORDEUS GADELHARODRIGO FERNANDES ALEXANDRE (Eds.). . **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. VOLUME 3** ed. Brasília: 2014, 2014. v. 3.
- MØLLER, S.; BERNARDI, M. Interactions of the heart and the liver. **European Heart Journal**, v. 34, n. 36, p. 2804–2811, 21 set. 2013.
- NICKEL, N. P. *et al.* Beyond the Lungs: Systemic Manifestations of Pulmonary Arterial Hypertension. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 201, n. 2, p. 148–157, 15 jan. 2020.
- NISHIO, K. *et al.* Congestive heart failure is associated with the rate of bone loss. **Journal of Internal Medicine**, v. 253, n. 4, p. 439–446, 21 abr. 2003.
- NORTON, L. *et al.* Insulin: The master regulator of glucose metabolism. **Metabolism**, v. 129, p. 155142, 1 abr. 2022.
- OLMOS, R. D. *et al.* Gender, race and socioeconomic influence on diagnosis and treatment of thyroid disorders in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 48, n. 8, p. 751–758, ago. 2015.
- RABINOVITCH, M. *et al.* Inflammation and Immunity in the Pathogenesis of Pulmonary Arterial Hypertension. **Circulation Research**, v. 115, n. 1, p. 165–175, 20 jun. 2014.
- REJNMARK, L.; EJLSMARK-SVENSSON, H. Effects of PTH and PTH Hypersecretion on Bone: a Clinical Perspective. **Current Osteoporosis Reports**, v. 18, n. 3, p. 103–114, 28 jun. 2020.
- RICHTER, M. J. *et al.* The prognostic impact of thyroid function in pulmonary hypertension. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 35, n. 12, p. 1427–1434, dez. 2016.
- SAHAY, S. Evaluation and classification of pulmonary arterial hypertension. **Journal of Thoracic Disease**, v. 11, n. S14, p. S1789–S1799, set. 2019.
- SAKLAYEN, M. G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. **Current Hypertension Reports**, v. 20, n. 2, p. 12, 26 fev. 2018.
- SANTOS, R. D. *et al.* Diretrizes para Cardiologistas sobre Excesso de Peso e Doença Cardiovascular dos Departamentos de Aterosclerose, Cardiologia Clínica e FUNCOR da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 78, 2002.

- SCICCHITANO, P. *et al.* Pulmonary hypertension in thyroid diseases. **Endocrine**, v. 54, n. 3, p. 578–587, 19 dez. 2016.
- _____. Plasma Levels of Intact Parathyroid Hormone and Congestion Burden in Heart Failure: Clinical Correlations and Prognostic Role. **Journal of Cardiovascular Development and Disease**, v. 9, n. 10, p. 334, 2 out. 2022.
- SEONG, J. *et al.* Hypothalamic inflammation and obesity: a mechanistic review. **Archives of Pharmacal Research**, v. 42, n. 5, p. 383–392, 5 maio 2019.
- SERRÃO JÚNIOR, N. F. *et al.* Qualidade de vida e variáveis cardiopulmonares em pacientes com hipertensão arterial pulmonar na cidade de Uruguaiana (RS). **Research, Society and Development**, v. 9, n. 10, p. e1369108423, 20 set. 2020.
- SHUHART, C. *et al.* Executive Summary of the 2023 Adult Position Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry: DXA Reporting, Follow-up BMD Testing and Trabecular Bone Score Application and Reporting. **Journal of Clinical Densitometry**, v. 27, n. 1, p. 101435, jan. 2024.
- SILVA, D. R. *et al.* Hipertensão arterial pulmonar e doenças da tireoide. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 2, p. 179–185, fev. 2009.
- SIMONNEAU, G. *et al.* Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. **European Respiratory Journal**, v. 53, n. 1, p. 1801913, jan. 2019.
- SIRIS, E. S. *et al.* The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. **Osteoporosis International**, v. 25, n. 5, p. 1439–1443, 28 maio 2014.
- SITBON, O. *et al.* Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 26, p. 2522–2533, 24 dez. 2015.
- SONG, X. *et al.* Characteristics and Risk Factors of Pulmonary Hypertension in Patients With Hyperthyroidism. **Endocrine Practice**, v. 27, n. 9, p. 918–924, set. 2021.
- SOON, E. *et al.* Elevated Levels of Inflammatory Cytokines Predict Survival in Idiopathic and Familial Pulmonary Arterial Hypertension. **Circulation**, v. 122, n. 9, p. 920–927, 31 ago. 2010.
- _____. Risk of potentially life-threatening thyroid dysfunction due to amiodarone in idiopathic pulmonary arterial hypertension patients. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 57, n. 8, p. 997–8, 22 fev. 2011.
- TALMAGE, R. V.; MOBLEY, H. T. Calcium homeostasis: Reassessment of the actions of parathyroid hormone. **General and Comparative Endocrinology**, v. 156, n. 1, p. 1–8, 1 mar. 2008.
- UMAR, S. *et al.* Involvement of Low-Density Lipoprotein Receptor in the Pathogenesis of Pulmonary Hypertension. **Journal of the American Heart Association**, v. 9, n. 2, 21 jan. 2020.
- VRIGKOU, E. *et al.* The Role of Thyroid Disorders, Obesity, Diabetes Mellitus and Estrogen Exposure as Potential Modifiers for Pulmonary Hypertension. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 4, p. 921, 10 fev. 2022.
- WEATHERALD, J. *et al.* Association Between BMI and Obesity With Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. **Chest**, v. 154, n. 4, p. 872–881, out. 2018.
- WHITAKER, M. E. *et al.* Diabetes Mellitus Associates with Increased Right Ventricular Afterload and Remodeling in Pulmonary Arterial Hypertension. **The American Journal of Medicine**, v. 131, n. 6, p. 702.e7-702.e13, 1 jun. 2018.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Scientific Group on Prevention and management of osteoporosis**. [s.l.] World Health Organization, 2003.
- XUE, J. *et al.* Description of the thyroid hormone resistance syndrome illustrated by such a case, which had two different carcinomas and was mistreated with iodine-131. **Hellenic Journal of Nuclear Medicine**, v. 18, n. 3, p. 247–251, 2015.

ZARE, E. *et al.* Prognostic significance of insulin resistance in pulmonary hypertension. **ESC Heart Failure**, v. 9, n. 1, p. 318–326, 13 fev. 2022.

ZHANG, Z. *et al.* New progress in diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. **Journal of Cardiothoracic Surgery**, v. 17, n. 1, p. 216, 29 ago. 2022.

ANEXOS

1. APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de distúrbios da função tireoidiana, glicêmica e osteometabólicos em indivíduos adultos com hipertensão arterial pulmonar.

Pesquisador: Odil Garrido Campos de Andrade

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 60463422.6.0000.5558

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES - EBSERH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.622.834

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 02 de Setembro de 2022

Assinado por:
Antônio Carlos Rodrigues da Cunha
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)31071-7170 **E-mail:** cepfm@unb.br

APÊNDICES

1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA / HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA (HUB)
FACULDADE DE MEDICINA - PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
MÉDICAS

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Convidamos o(a) Senhor(a) a participar voluntariamente do trabalho Avaliação de distúrbios da função tireoidiana, glicêmica e osteometabólicos em indivíduos adultos com hipertensão arterial pulmonar, sob a responsabilidade do pesquisador **Odil Garrido Campos de Andrade**.

O trabalho tem como objetivo avaliar os sujeitos com hipertensão arterial pulmonar e doenças associadas.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá, sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

A sua participação se dará por meio de *entrevista clínica, coleta de exames de sangue e realização de exames de imagem como a densitometria óssea e ultrassonografia de tireoide. Não será realizado nenhum outro exame de imagem.* Tanto a coleta de sangue quanto os exames de imagem serão realizados no HUB em data combinada. A coleta de sangue demanda o tempo de cerca de 5 minutos entre o cadastro e a sua realização, já a ultrassonografia de 10 a 15 minutos e a densitometria cerca de 30 minutos.

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são a exposição acidental de sua identidade. Esse risco será minimizado ocultando sua identificação (seu nome e iniciais não serão divulgados).

Além disso terá o risco inerente a coleta de sangue, podendo ocorrer dor durante a coleta, hematoma no local da coleta e mais raramente infecção no local. O risco de infecção será minimizado com a limpeza adequada do sítio antes da realização da coleta. Já a

densitometria óssea e a ultrassonografia são exames de imagem, não invasivos que não oferecem risco ao paciente.

Se o(a) senhor(a) aceitar participar, estará contribuindo para aumentar o conhecimento dos profissionais sobre o tema, o que poderá beneficiar outras pessoas que apresentarem casos semelhantes ao seu.

O(a) Senhor(a) pode recusar que seus dados de tratamento sejam utilizados sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). Sua participação é voluntária, isto é, **não há pagamento por sua colaboração.**

Todas as despesas que o(a) senhor(a) tiver relacionadas diretamente ao projeto de pesquisa (tais como, passagem para o local da pesquisa, alimentação no local da pesquisa ou exames para realização da pesquisa) serão cobertas pelo pesquisador responsável.

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação no trabalho, o(a) senhor(a) deverá buscar ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil.

Os resultados do trabalho serão divulgados no programa de pós-graduação de ciência médicas da universidade de Brasília e no Hospital Universitário de Brasília, podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais originais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação ao trabalho, por favor telefone para: Odil Garrido Campos de Andrade, no telefone fixo **61 2028-5000** ou no telefone celular **61 9 9919-4445**, disponível inclusive para ligação a cobrar. Além disso poderá entrar em contato via e-mail: odilgca@hotmail.com.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina (CEP/FM) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidos pelo telefone (61) 3107-1918 ou do e-mail cepfm@unb.br, horário de atendimento de 08:30hs às 12h30 e de 14h30 às 16h00, de segunda a sexta-feira. O CEP/FM está localizado na Faculdade de Saúde/Faculdade de Medicina no 2º andar do prédio, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Asa Norte.

Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o(a) Senhor(a).

Nome e assinatura do Participante de Pesquisa
Responsável)

Odil Garrido (Pesquisador

Brasília, ____ de _____ de _____.

2. INSTRUMENTO DE COLETA DADOS CLÍNICOS

Nome	
Idade	
Data de Nascimento	
Telefone celular	
Sexo	
Altura (m)	
Peso (kg)	
IMC	
Classificação da HAP	
Tempo de atividade física por semana (min)	
Intensidade da atividade física	
Horas de sono por noite (min)	
Tabagismo atual (maços/ano)	
Tabagismo prévio (maços/ano)	
Uso de vasodilatador	
Dose de vasodilatador	
Dose de furosemida	
Dose de espironolactona	
Dose de prednisona	
Dose de Hidroclorotiazida	
Presença de intolerância à lactose?	
Presença de doença celíaca?	
Histórico familiar de endocrinopatias	
Se presente – qual ?	
Presença de outras comorbidades	

