

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

JOÃO ADRIANO DE BARROS

A MORFOMETRIA DO VENTRÍCULO DIREITO NO
ECOCARDIOGRAMA COMO PREDITOR DA GRAVIDADE
HEMODINÂMICA DA HIPERTENSÃO PULMONAR PRÉ-CAPILAR

CURITIBA

2021

JOÃO ADRIANO DE BARROS

A MORFOMETRIA DO VENTRÍCULO DIREITO NO
ECOCARDIOGRAMA COMO PREDITOR DA GRAVIDADE
HEMODINÂMICA DA HIPERTENSÃO PULMONAR PRÉ-CAPILAR

Tese apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de Doutor no Programa de Pós-
Graduação em Medicina Interna e Ciências da
Saúde, Setor de Ciências da Saúde, da
Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Emilton Lima Júnior

CURITIBA

2021

B277 Barros, João Adriano de

A morfometria do ventrículo direito no ecocardiograma como preditor da gravidade hemodinâmica da hipertensão pulmonar pré-capilar [recurso eletrônico] / João Adriano de Barros. – Curitiba, 2021.

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. Orientador: Prof. Dr. Emilton Lima Júnior

1. Hipertensão pulmonar. 2. Ecocardiografia. 3. Ventriculos do coração. 4. Cateterismo cardíaco. 5. Hemodinâmica. I. Lima Júnior, Emilton. II. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLM: WG 343



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

ATA Nº037

ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE DOUTORADO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

No dia vinte e seis de novembro de dois mil e vinte e um às 08:30 horas, na sala <https://bit.ly/3csKokf>, MICROSOFT TEAMS, foram instaladas as atividades pertinentes ao rito de defesa de tese do doutorando **JOÃO ADRIANO DE BARROS**, intitulada: **" A MORFOMETRIA DO VENTRÍCULO DIREITO NO ECOCARDIOGRAMA COMO PREDITOR DA GRAVIDADE HEMODINÂMICA DA HIPERTENSÃO PULMONAR PRÉ-CAPILAR."**, sob orientação do Prof. Dr. EMILTON LIMA JUNIOR. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: EMILTON LIMA JUNIOR (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), DANTE LUIZ ESCUISSATO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), OSVALDO SHIGUEOMI BEPPU (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), CARLOS ANTONIO RIEDI (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA - CHC - UFPR), RONALDO DA ROCHA LOURES BUENO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ). A presidência iniciou os ritos definidos pelo Colegiado do Programa e, após exarados os pareceres dos membros do comitê examinador e da respectiva contra argumentação, ocorreu a leitura do parecer final da banca examinadora, que decidiu pela APROVAÇÃO. Este resultado deverá ser homologado pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais definidos pelo programa. A outorga de título de doutor está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, EMILTON LIMA JUNIOR, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora. CURITIBA, 26 de Novembro de 2021.

Assinatura Eletrônica
26/11/2021 12:29:46.0
EMILTON LIMA JUNIOR
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
28/11/2021 21:42:53.0
DANTE LUIZ ESCUISSATO
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
26/11/2021 12:33:21.0
OSVALDO SHIGUEOMI BEPPU
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO)

Assinatura Eletrônica
26/11/2021 14:39:26.0
CARLOS ANTONIO RIEDI
Avaliador Externo (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA – CHC - UFPR)

Assinatura Eletrônica
10/12/2021 12:57:15.0
RONALDO DA ROCHA LOURES BUENO
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **JOÃO ADRIANO DE BARROS** intitulada: " A MORFOMETRIA DO VENTRÍCULO DIREITO NO ECOCARDIOGRAMA COMO **PREDITOR DA GRAVIDADE HEMODINÂMICA DA HIPERTENSÃO PULMONAR PRÉ-CAPILAR.**", sob orientação do Prof. Dr. EMILTON LIMA JUNIOR, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 26 de Novembro de 2021.

Assinatura Eletrônica
26/11/2021 12:29:46.0
EMILTON LIMA JUNIOR
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
28/11/2021 21:42:53.0
DANTE LUIZ ESCUISSATO
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
26/11/2021 12:33:21.0
OSVALDO SHIGUEOMI BEPPU
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO)

Assinatura Eletrônica
26/11/2021 14:39:26.0
CARLOS ANTONIO RIEDI
Avaliador Externo (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA – CHC - UFPR)

Assinatura Eletrônica
10/12/2021 12:57:15.0
RONALDO DA ROCHA LOURES BUENO
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

“Passar o cateter de Swan-Ganz é fácil, o difícil é interpretar os seus resultados”

Prof. Osvaldo Beppu
Chefe da Unidade Respiratória Intensiva (URI), Pneumologia
Escola Paulista de Medicina (atual UNIFESP)
em algum dia de fevereiro de 1991 (meu primeiro plantão na URI)

***“Que o meu espírito fique claro junto do doente, que nenhum outro pensamento o distraia
de modo que tenha presente tudo o que a experiência e a ciência lhe ensinaram;
porque grandes e sublimes são as pesquisas científicas que têm por fim conservar a saúde e
a vida de todos os seres”***

Maimónides (médico, séc. XII)

**ESTA TESE É DEDICADA A CIÊNCIA:
DE QUEM A ESTIMULA E DE QUEM A RESPEITA**

AGRADECIMENTOS

A Deus;

Aos meus pais Lino (*im memoriam*) e Cinira que na sua simplicidade na formação e exuberância da dedicação e moralidade se esforçaram muito para que eu seguisse esse caminho difícil e tortuoso até aqui;

A minha adorável irmã Elizabeth (que para mim sempre será Tata) pelo apoio silencioso na maioria das vezes nos meus projetos de vida;

A minha amada esposa Cilene, exemplo de mulher e de mãe, que substituiu a minha ausência em nosso lar em várias oportunidades devido aos meus inúmeros afazeres, porém sempre me apoiou e retribuiu com muito amor e força o pouco que lhe pedi;

A minha idolatrada filha Raíssa, um dos motivos de postergar esta tese; pois precisava vê-la crescer, evoluir e hoje, no momento desta minha vitória presencio a sua admissão na Pós-Graduação na Universidade de Lisboa. Um orgulho para mim;

A minha afilhada e sobrinha Thalita, por estar sempre por perto de mim;

Ao ensino público brasileiro, pois represento a sua fundamental importância na meritocracia de um cidadão ao chegar neste ponto da minha vida;

Aos meus amigos e colegas de faculdade e da residência médica que sempre me estimularam a progredir, ao me considerar um exemplo a ser seguido e demonstrar sempre que as minhas vitórias conseguidas foram com a justeza e com respeito a todos;

Aos meus Professores Léo, Pirajá, Jansen (*im memoriam*) e Rodney por me ensinarem a amar a pneumologia, trabalhar com ética acima de tudo e o respeito ao paciente;

Ao meu eterno Professor Beppu que desde o meu primeiro dia na Escola Paulista de Medicina me apoiou, ensinou, orientou e que tenho profunda admiração pelo que é e representa;

Ao meu orientador Professor Emilton que cruzou o meu caminho ao me tornar médico pessoal dos seus queridos pais, se tornando meu amigo e confidente na nossa universidade;

Aos meus alunos do curso de Medicina, aqui representados pela Giulia, Guilherme e Larissa que me auxiliaram no manuseio inicial dos dados deste projeto;

Aos integrantes das equipes do Ambulatório de Hipertensão Pulmonar, Serviço de Ecocardiografia, Laboratório de Função Pulmonar e Laboratório de Hemodinâmica do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná pelo apoio;

Aos meus pacientes, sejam a todos desta pesquisa que atendi pessoalmente, ou do Hospital de Clínicas ou do meu consultório, a minha eterna gratidão e respeito por tudo que me ensinaram e contribuíram para me tornar quem eu sou, um Homem...

...Se

Se podes manter o sangue-frio quando todos ao teu redor
O perderam e te atiram as culpas;
Se em ti confias quando todos de ti duvidam,
Mas compreendes que assim suceda;
Se podes esperar sem esmorecer,
Ou, sendo difamado, não deres lugar à difamação,
Ou, sendo odiado, não deres azo ao ódio,
E, contudo, não fores presunçoso nem te armes em sábio

Se podes sonhar – sem deixar que os sonhos te dominem;
Se podes pensar – e não fizeres do pensamento o teu propósito,
Se podes encarar o Triunfo e o Desastre
Tratando esses dois grandes impostores da mesma maneira;
Se podes suportar ouvir a verdade que disseste
Distorcida por velhacos para enganar papalvos,
Ou ver aquilo a que deste a tua vida, destruído,
E, já sem forças, com ferramentas gastas, tudo de novo recomeçar;

Se podes juntar tudo o que tens, que ganhaste na vida,
E arriscá-lo na roda da sorte
E perder e tudo recomeçar
Sem nunca lastimar a perda que tiveste:
Se podes forçar o teu coração, nervos e alma
A que te obedeçam muito depois de os teres perdido,
E aguentares até que em ti já nada exista
Exceto a Vontade que lhes diz: “Aguentem”

Se podes falar às multidões e manter a virtude,
Ou, andando ao lado de reis, não perderes a humildade,
Se nem adversários nem amigos queridos te puderem magoar,

Se todos contigo contam, mas não demasiado:
Se podes encher cada implacável minuto que passa
Com cada um dos seus preciosos sessenta segundos,
Tua é a Terra e tudo o que nela existe,
E – O mais importante – será um Homem, meu filho!

Rudyard Kipling

(Bombaim, 30 de dezembro de 1865 – Londres, 18 de janeiro de 1936)

RESUMO

Fundamentação: Avaliações de risco em hipertensão arterial pulmonar são necessárias para definição de prognóstico e conduta terapêutica. Necessitam aprimoramento, incorporando dados de gravidade como a análise do ventrículo direito, estrutura relacionada com a mortalidade nesta doença.

Objetivo principal: Estabelecer dados morfométricos ecocardiográficos do ventrículo direito na estimativa da gravidade hemodinâmica da hipertensão pulmonar pré-capilar.

Metodologia: Estudo tipo coorte, prospectivo, observacional e transversal em 41 pacientes consecutivos com exame ecocardiográfico e hipertensão pulmonar pré-capilar no cateterismo cardíaco.

Resultados: Idade $44,0 \pm 16,4$ anos, 37 mulheres (90,2%), 18 pacientes (43,9%) com hipertensão arterial pulmonar idiopática e 31 pacientes (75,6%) em classe funcional III/IV. Diâmetro diastólico ecocardiográfico do ventrículo direito (corte 26 mm) teve associação com pressões pulmonares no cateterismo, sistólica (61,4 versus 94,2 mmHg, $p = 0,0044$), média (38,5 versus 59,4 mmHg, $p = 0,0038$) e gradiente transpulmonar (27,5 versus 47,5 mmHg, $p = 0,0104$). A razão do diâmetro diastólico ecocardiográfico dos ventrículos direito e esquerdo se associou com as pressões arteriais pulmonares no cateterismo cardíaco, sendo o melhor corte pela curva ROC o valor 0,8 para pressão sistólica (sensibilidade 90,0%, especificidade 78,3% e AUC 0,882) e pressão média (sensibilidade 60,0%, especificidade 95,7% e AUC 0,823). Correlação de Spearman (R) desta razão foi significativa com a pressão sistólica (0,7015, $p < 0,0001$), média (0,6332, $p < 0,0001$), gradiente transpulmonar (0,6524, $p < 0,0001$), resistência vascular pulmonar (0,6076, $p = 0,0021$) e índice de resistência vascular pulmonar (0,6229, $p = 0,0014$). A espessura ecocardiográfica do septo interventricular (corte 11 mm) apresentou associação inversa com índice cardíaco (2,9 versus 2,1 L/min/m², $p = 0,0136$).

Conclusão: As dimensões do ventrículo direito e septo interventricular contribuem nas estimativas de gravidade hemodinâmica da hipertensão pulmonar pré-capilar.

Palavras-chave: Hipertensão pulmonar, ecocardiografia, ventrículos do coração, cateterismo cardíaco, hemodinâmica

ABSTRACT

Rationale: Risk evaluation in pulmonary arterial hypertension are necessary to define prognosis and therapeutic conduct. They need improvement by means of incorporating severity data such as analysis of the right ventricle, a structure related to mortality in this disease.

Main objective: To establish echocardiographic morphometric data of the right ventricle in the estimation of the hemodynamic severity of pre-capillary pulmonary hypertension.

Methodology: Cohort, prospective, observational and cross-sectional study in 41 consecutive patients with echocardiographic study and pre-capillary pulmonary hypertension in cardiac catheterization.

Results: Age 44.0 ± 16.4 years, 37 women (90.2%), 18 patients (43.9%) with idiopathic pulmonary arterial hypertension and 31 patients (75.6%) in functional class III/IV. Right ventricular echocardiographic diastolic diameter (26 mm section) was associated with pulmonary pressures in catheterization, systolic (61.4 versus 94.2 mmHg, $p = 0.0044$), mean (38.5 versus 59.4 mmHg, $p = 0.0038$) and transpulmonary gradient (27.5 versus 47.5 mmHg, $p = 0.0104$). The ratio of the right to left ventricles echocardiographic diastolic diameters was associated with pulmonary arterial pressures in cardiac catheterization, with the best cutoff per receiver operating characteristic curve being 0.8 for systolic pressure (sensitivity 90.0%, specificity 78.3%, and AUC 0.882) and mean pressure (sensitivity 60.0%, specificity 95.7% and AUC 0.823). Spearman's correlation of this ratio was significant with systolic pressure (0.7015, $p < 0.0001$), mean (0.6332, $p < 0.0001$), transpulmonary gradient (0.6524, $p < 0.0001$), pulmonary vascular resistance (0.6076, $p = 0.0021$) and pulmonary vascular resistance index (0.6229, $p = 0.0014$). The echocardiographic thickness of the interventricular septum (11 mm section) showed an inverse association with the cardiac index (2.9 versus 2.1 L/min/m², $p = 0.0136$).

Conclusion: The dimensions of the right ventricle and interventricular septum contribute to the estimates of hemodynamic severity of pre-capillary pulmonary hypertension.

Keywords: Pulmonary hypertension, echocardiography, heart ventricles, cardiac catheterization, hemodynamics

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1 -	Vias ativas moleculares que atuam na regulação da circulação arterial pulmonar e com o seu tratamento medicamentoso específico.	19
Figura 2 -	Progressão da lesão vascular na hipertensão arterial pulmonar com consequência direta na morfometria dos ventrículos direito (RV) e esquerdo (LV).	20
Figura 3 -	Progressão da hipertensão arterial pulmonar e suas repercussões na resistência vascular pulmonar, na pressão da artéria pulmonar e no débito cardíaco, relacionados com a classe funcional NYHA.	23
Figura 4 -	Circulação arterial pulmonar e suas baixas pressões em comparação com a circulação arterial sistêmica.	27
Figura 5 -	Anatomia do ventrículo direito.	30
Figura 6 -	Anatomia do ventrículo direito. Orientação das fibras musculares espirais na região do ápice do coração, cercada pelas fibras musculares transversais que formam a parede livre do ventrículo direito.	31
Figura 7 -	Função ventricular direita normal e suas relações pressão-volume.	33
Figura 8 -	Fluxograma na investigação clínica para o diagnóstico em hipertensão pulmonar.	40
Figura 9 -	Demonstração ilustrativa da localização da doença causadora da hipertensão pulmonar pré-capilar e hipertensão pulmonar pós-capilar.	49
Figura 10 -	Reconstrução tridimensional da complexa forma do ventrículo direito normal (A) e na doença (B).	51
Figura 11 -	Relação dos débitos cardíacos do ventrículo direito (VD) e ventrículo esquerdo (VE) com o aumento da pós-carga (resistência vascular).	53
Figura 12 -	Fisiopatologia da insuficiência cardíaca direita.	54
Figura 13 -	Interdependência ventricular na insuficiência cardíaca direita e suas consequências.	55
Figura 14 -	Gráfico <i>box plot</i> da associação da razão do diâmetro diastólico dos ventrículos direito e esquerdo no ecocardiograma (VD/VEeco) entre 0,7 e 0,9 com parâmetros hemodinâmicos da população estudada.	69

Figura 15 -	Curvas ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) da razão do diâmetro diastólico dos ventrículos direito e esquerdo no ecocardiograma (VD/VEeco) entre 0,7 e 0,9 com parâmetros hemodinâmicos da população estudada.	73
Figura 16 -	Correlação de Spearman (R) entre a razão do diâmetro diastólico dos ventrículos direito e esquerdo no ecocardiograma (VD/VEeco) com parâmetros hemodinâmicos da população estudada.	74
Figura 17 -	Correlação de Spearman (R) entre a pressão sistólica da artéria pulmonar no ecocardiograma (PSAPeco) com parâmetros hemodinâmicos da população estudada.	75
Figura 18 -	Recomendações da avaliação ecocardiográfica do tamanho do ventrículo direito (VD).	103
Figura 19 -	Fisiopatologia da disfunção do ventrículo direito (RV) na hipertensão arterial pulmonar, sustentando a sua morfometria como marcador da progressão com hipertrofia e dilatação.	106
Figura 20 -	Vias moleculares envolvidas no remodelamento do ventrículo direito (VD) na hipertensão arterial pulmonar (HAP) com as repercussões estruturais e funcionais.	107
Figura 21 -	Inferências hemodinâmicas pela morfometria no ecocardiograma do ventrículo direito.	111

QUADROS

Quadro 1 -	Significados de morfometria.	26
Quadro 2 -	Causas da insuficiência cardíaca direita.	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Classificação clínica da hipertensão pulmonar, Nice, France, 2018.	35
Tabela 2 -	Probabilidade ecocardiográfica de hipertensão pulmonar em pacientes sintomáticos suspeitos de hipertensão pulmonar.	46
Tabela 3 -	Definições hemodinâmicas da hipertensão pulmonar.	50
Tabela 4 -	Avaliação de risco para portadores de hipertensão arterial pulmonar.	57
Tabela 5 -	Características epidemiológicas e clínicas da população estudada.	63
Tabela 6 -	Parâmetros ecocardiográficos da população estudada.	66
Tabela 7 -	Parâmetros hemodinâmicos da população estudada.	67
Tabela 8 -	Associação do diâmetro diastólico do ventrículo direito no ecocardiograma (VDeco) com parâmetros hemodinâmicos da população estudada.	68
Tabela 9 -	Associação da razão do diâmetro diastólico dos ventrículos direito e esquerdo no ecocardiograma (VD/VEeco) entre 0,7 e 0,9 com parâmetros hemodinâmicos da população estudada.	71
Tabela 10 -	Correlações de Spearman (R) entre a razão do diâmetro diastólico dos ventrículos direito e esquerdo no ecocardiograma (VD/VEeco) e a pressão sistólica da artéria pulmonar no ecocardiograma (PSAPeco) com parâmetros hemodinâmicos da população estudada.	76
Tabela 11 -	Associação da espessura do septo interventricular no ecocardiograma (SIVeco) com parâmetros hemodinâmicos da população estudada.	77

LISTA DE ABREVIATURAS

AEeco -	diâmetro médio átrio esquerdo no ecocardiograma
AUC -	área sob a curva. Inglês: <i>area under the curve</i>
BNP -	peptídeo natriurético cerebral (fração NT: NT-proBNP). Inglês: <i>brain natriuretic peptide (NT fraction: NT-proBNP)</i>
CI -	hemodynamic cardiac index
CO -	hemodynamic cardiac output
CTEPH -	hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. Inglês: <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i>
DC -	débito cardíaco na hemodinâmica
DP -	desvio padrão
DPOC -	doença pulmonar obstrutiva crônica
DIP -	doença intersticial pulmonar
DVOP/HCP -	doença veno-oclusiva pulmonar / hemangiomatose capilar
dyna -	$\text{dynas.s}^{-1}.\text{cm}^{-5}$
dyna/m ² -	$\text{dynas.s}^{-1}.\text{cm}^{-5}/\text{m}^2$
GTP -	gradiente pressórico transpulmonar na hemodinâmica
HAP -	hipertensão arterial pulmonar
HP -	hipertensão pulmonar
HPprecapilar -	hipertensão pulmonar pré-capilar
IC -	índice cardíaco na hemodinâmica
IRVP -	índice de resistência vascular pulmonar na hemodinâmica
IVSecho -	<i>echocardiography thickness of the interventricle septum</i>
LV -	<i>left ventricle</i>
mPAP -	<i>hemodynamic pulmonary artery mean pressure</i>
NYHA -	<i>New York Heart Association</i> (classe funcional)
<i>p</i> -	significância estatística
PAD -	pressão média do átrio direito na hemodinâmica
PAH -	<i>pulmonary arterial hypertension</i>
PAP -	<i>pulmonary arterial pressure</i>
PCWP -	<i>hemodynamic pulmonary capillary wedge pressure</i>
PDAP -	pressão diastólica da artéria pulmonar na hemodinâmica
PDVD -	pressão diastólica do ventrículo direito na hemodinâmica

PD ₂ VE -	pressão diastólica final do ventrículo esquerdo na hemodinâmica
PH -	<i>pulmonary hypertension</i>
PHprecapillary-	<i>precapillary pulmonary hypertension</i>
PMAP -	pressão média da artéria pulmonar na hemodinâmica
PSAP -	pressão sistólica da artéria pulmonar na hemodinâmica
PSAPeco -	pressão sistólica da artéria pulmonar pela regurgitação da tricúspide no ecocardiograma
PSVD -	pressão sistólica do ventrículo direito na hemodinâmica
PVR -	<i>hemodynamic pulmonary vascular resistance</i>
PVRI -	<i>hemodynamic pulmonary vascular resistance index</i>
PWCP -	pressão wedge do capilar pulmonar na hemodinâmica
R -	correlação de Spearman
ROC -	<i>receiver operating characteristic</i>
RV -	<i>right ventricle</i>
RV/LVecho -	<i>echocardiography diastolic diameter right to left ventricles ratio</i>
RVecho:	<i>echocardiography diastolic diameter of the right ventricle</i>
RVP -	resistência vascular pulmonar na hemodinâmica
SAHOS -	síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono
SIVeco -	espessura do septo interventricular no ecocardiograma
sPAP -	<i>hemodynamic pulmonary artery systolic pressure</i>
sPAPEcho -	<i>echocardiography pulmonary artery systolic pressure</i>
TC6M -	teste de caminhada de 6 minutos
TPG:	<i>hemodynamic transpulmonary pressure gradient</i>
VD -	ventrículo direito
VD/VEeco -	razão do diâmetro diastólico dos ventrículos direito e esquerdo no ecocardiograma
VDeco -	diâmetro diastólico médio do ventrículo direito no ecocardiograma
VE -	ventrículo esquerdo
VEeco -	diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo no ecocardiograma
VESeco -	diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo no ecocardiograma
WHO -	<i>World Health Organization</i>
6MWT -	<i>six-minute walk test</i>

LISTA DE SINAIS

$\uparrow$ -	maior
$\downarrow$ -	menor
$>$ -	maior
$\geq$ -	igual ou maior
$<$ -	menor
$\leq$ -	igual ou menor

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
2. JUSTIFICATIVA	25
3. HIPÓTESE	26
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	27
4.1 Ventrículo direito e circulação pulmonar: a interação	27
4.2 Circulação arterial pulmonar	28
4.3 Ventrículo direito	29
4.3.1 Anatomia do ventrículo direito	29
4.3.2 Circulação coronariana do ventrículo direito	31
4.3.3 Contração normal do ventrículo direito	31
4.4 Acoplamento ventrículo-vascular a direita	33
4.5 Hipertensão pulmonar	34
4.5.1 Definições em hipertensão pulmonar	34
4.5.2 Classificação da hipertensão pulmonar	34
4.5.3 Epidemiologia da hipertensão pulmonar	36
4.5.3.1 Grupo 1 (HAP)	37
4.5.3.2 Grupo 2 (HP devido a doença cardíaca esquerda)	38
4.5.3.3 Grupo 3 (HP devido a doença pulmonar e/ou hipoxemia arterial)	38
4.5.3.4 Grupo 4 (hipertensão arterial tromboembólica crônica e outras causas de obstruções arteriais pulmonares)	38
4.5.4 Genética em hipertensão pulmonar	39
4.5.5 Diagnóstico da hipertensão pulmonar	39
4.5.5.1 Quadro clínico da hipertensão pulmonar	41
4.5.5.2 Eletrocardiograma na hipertensão pulmonar	41
4.5.5.3 Radiografia de tórax na hipertensão pulmonar	42
4.5.5.4 Provas funcionais pulmonares na hipertensão pulmonar	42
4.5.5.5 Cintilografia pulmonar ventilação-perfusão na hipertensão pulmonar	43
4.5.5.6 Tomografia, angiotomografia e angiografia na hipertensão pulmonar	43
4.5.5.7 Imagem por ressonância magnética cardíaca na hipertensão pulmonar	44
4.5.5.8 Testes sanguíneos na hipertensão pulmonar	44
4.5.5.9 Ecocardiograma na hipertensão pulmonar	44
4.5.5.10 Estudo hemodinâmico por cateterismo cardíaco direito na hipertensão pulmonar	47
4.6 Hipertensão pulmonar pré-capilar	48
4.7 Ventrículo direito na hipertensão pulmonar pré-capilar	50
4.8 Classificação de gravidade / risco na hipertensão arterial pulmonar	56

5. OBJETIVOS	58
5.1 Objetivo principal	58
5.2 Objetivos secundários	58
6. MATERIAL E MÉTODOS	59
7. ANÁLISE ESTATÍSTICA	61
8. RESULTADOS	62
9. ARTIGO	78
10. DISCUSSÃO	102
11. CONCLUSÃO	112
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS	113
13. LIMITAÇÕES DESTE ESTUDO	114
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	115
APÊNDICE A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CENTRO DE ÉTICA E PESQUISA EM SERES HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ	125
APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	128
APÊNDICE C – FICHA DO ESTUDO HEMODINÂMICO	131
APÊNDICE D – SUBMISSÃO AO PERIÓDICO <i>PULMONOLOGY</i>	132
APÊNDICE E – <i>PULMONOLOGY</i>	133
APÊNDICE F – ACEITE DE PUBLICAÇÃO PELA <i>PULMONOLOGY</i>	135

1. INTRODUÇÃO

O problema ...*“Ventrículo direito, o ventrículo esquecido”*.

A hipertensão pulmonar (HP) é uma síndrome que habitualmente progride com grave comprometimento da qualidade de vida do seu portador e tem mortalidade significativa. Com o avanço do seu entendimento fisiopatológico, particularmente nos conceitos de biologia molecular, houve uma melhora substancial nas possibilidades de tratamento medicamentoso (Figura 1) (HUMBERT; SITBON; SIMONNEAU, 2004).

Estes tratamentos clínicos são relacionados a prescrição de vasodilatadores arteriais específicos que atuam em diferentes vias, inibindo ou estimulando receptores situados na vasculatura pulmonar e que tem como objetivo primordial reduzir a resistência vascular da circulação pulmonar.

Figura 1 - Vias ativas moleculares que atuam na regulação da circulação arterial pulmonar e com o seu tratamento medicamentoso específico.



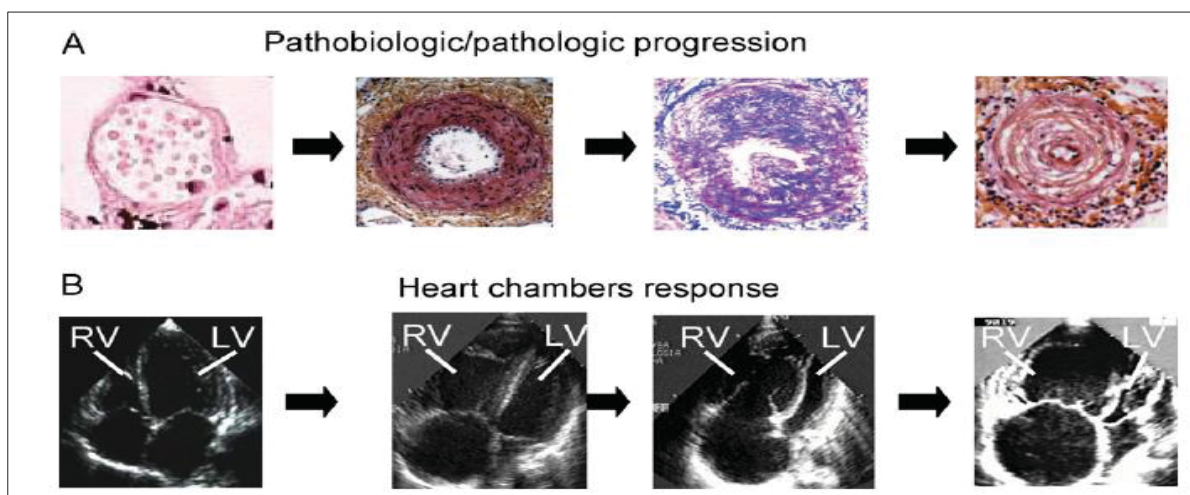
FONTE: HUMBERT, M.; SITBON, O.; SIMONNEAU, G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *The New England Journal of Medicine*, Boston, United States of America, v. 356, p. 1425-1436, 2004. <https://doi.org/10.1056/NEJMra040291>

LEGENDA: GMPc - monofosfato cíclico de guanosina
AMPc - monofosfato cíclico de adenosina

Apesar da promissora perspectiva inicial da mudança no prognóstico da HP com estas drogas inovadoras, isto não foi tão impactante como se imaginava. Este fato decorre de dois pontos fundamentais que invariavelmente estão relacionados ao diagnóstico avançado da doença. O primeiro envolve as alterações da vasculatura pulmonar com degeneração e fibrose impossibilitando a vasodilatação esperada, um processo de remodelamento irreversível dos vasos pulmonares. O segundo fator, que talvez seja o mais relevante e que nos últimos anos vem sendo estudado adequadamente e de forma mais regular, é o comprometimento do ventrículo direito (VD).

Hoje sabemos que a morbidade e mortalidade da hipertensão pulmonar está relacionada essencialmente com a disfunção ventricular direita na grande maioria dos casos graves. Estudar o VD se tornou uma necessidade para os médicos que tratam os portadores de HP. De uma forma objetiva, podemos definir HP em duas situações distintas que seriam com VD normal e com VD “doente”. Esta distinção se fará presente na forma e intensidade do tratamento, na morbidade do quadro clínico e no prognóstico do paciente, com mortalidades distintas entre estes dois grupos (Figura 2) (GALIÈ et al., 2007).

Figura 2 - Progressão da lesão vascular na hipertensão arterial pulmonar com consequência direta na morfometria dos ventrículos direito (RV) e esquerdo (LV).



FONTE: GALIÈ, N.; MANES, A.; PALAZZINI, M.; NEGRO, L.; ROMANAZZI, S.; BRANZI, A. Pharmacological impact on right ventricular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal Supplements*, London, United Kingdom, v. 9, suppl. H, p. H68-H74, 2007. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/sum055>

LEGENDA: RV - *right ventricle* (ventrículo direito)
LV - *left ventricle* (ventrículo esquerdo)

Desta forma temos uma grande pergunta a ser feita e respondida, que é como avaliar o VD?

Quais exames complementares tem maior capacidade de mostrar as alterações do VD e suas repercussões?

Quais parâmetros devemos utilizar quando olhamos o VD, apenas anatômicos ou funcionais, ou uma associação de ambos?

Há um fator isolado no VD para estudo de predição ou é mais interessante avaliar parâmetros preditivos agrupados em análises multivariadas?

Após esta investigação complementar ainda nebulosa no meio acadêmico, temos outros problemas relevantes com esta câmara cardíaca, entre elas, como tratá-la e como acompanhar nela a resposta aos tratamentos instituídos.

No auxílio a terapêutica da HP, decidiu-se basear as decisões sobre a forma de tratamento em avaliações do risco preditivo do paciente em evoluir de forma inadequada e consequentemente, um pior prognóstico.

Este risco que é graduado em baixo, moderado e alto, determina a intensidade do tratamento associando uma, duas ou três drogas vasodilatadoras arteriais pulmonares de classes farmacológicas distintas na sua terapêutica inicial ou sequencial (GALIÈ et al., 2016; GALIÈ et al., 2019a). No entanto, este risco é obtido por tabelas que buscam refletir a gravidade do caso e elas são baseadas no quadro clínico do paciente, alguns exames complementares e na avaliação hemodinâmica por cateterismo cardíaco direito.

Quando se procura dados do VD para graduar a gravidade, no máximo se encontra a citação de sinais clínicos de insuficiência cardíaca direita. Especificamente tentando olhar o VD em sua anatomia e função, nada se observa sobre ele nestas equações preditivas.

Há dois sinais contemplados obtidos no ecocardiograma nestas graduações, o tamanho do átrio direito e a presença de derrame pericárdico (GALIÈ et al., 2016). Neste ponto, chegamos a uma grande crítica a estas avaliações, pois estes sinais ecocardiográficos contemplados são tardios na evolução clínica e podem não estar presentes apesar da gravidade do caso. Isto é um contrassenso, pois há orientação clara que o diagnóstico seja o mais precoce possível em pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos para um melhor prognóstico com tratamentos eficazes com início prévio ao comprometimento significativo do VD. Entretanto, em detrimento a este conceito inovador de precocidade diagnóstica para conduta terapêutica imediata, ainda se utiliza apenas sinais ecocardiográficos tardios para avaliação de risco.

No entanto, aqui pode-se discutir a disseminada avaliação da pressão sistólica da artéria pulmonar pela velocidade de regurgitação da valva tricúspide com o objetivo de estimar risco,

porém ela não é confiável para este objetivo (LANG et al., 2015). Esta medida é habitualmente comentada pelos médicos assistentes na apresentação dos seus casos.

Os seus problemas se iniciam pela obtenção do valor de forma indireta com necessidade da medida da velocidade do pico de regurgitação nesta válvula e aqui temos problemas, pois algumas vezes não há esta regurgitação tricúspide ou ela é mínima. Também o momento em que deve ser obtido esta medida varia entre os técnicos.

A velocidade de regurgitação não é fixa variando no mesmo paciente por situações fisiológicas específicas como a frequência cardíaca, o estado volêmico do paciente, a presença de situações hiperdinâmicas como febre, gravidez e doença tireoidiana não compensada entre outros. Aliado a isto, o ecocardiografista tem que obrigatoriamente inferir a possível pressão média do átrio direito, que o faz pela análise da compressibilidade variável da veia cava inferior. Esta inferência é suscetível a alguns erros, onde se destaca a pressão intratorácica do paciente que varia de acordo com a presença de doença pulmonar ou da caixa torácica, do estado volêmico do paciente e da observação adequada do colapso desta veia no momento correto do ciclo respiratório, em alguns momentos necessitando a cooperação do paciente.

Em diretrizes mais recentes se formalizou que a análise deveria ser apenas relacionada a velocidade de regurgitação na valva tricúspide, com objetivo de minimizar erros, porém continuam variáveis confundidoras já citadas acima sobre esta medida (GALIÈ et al., 2016).

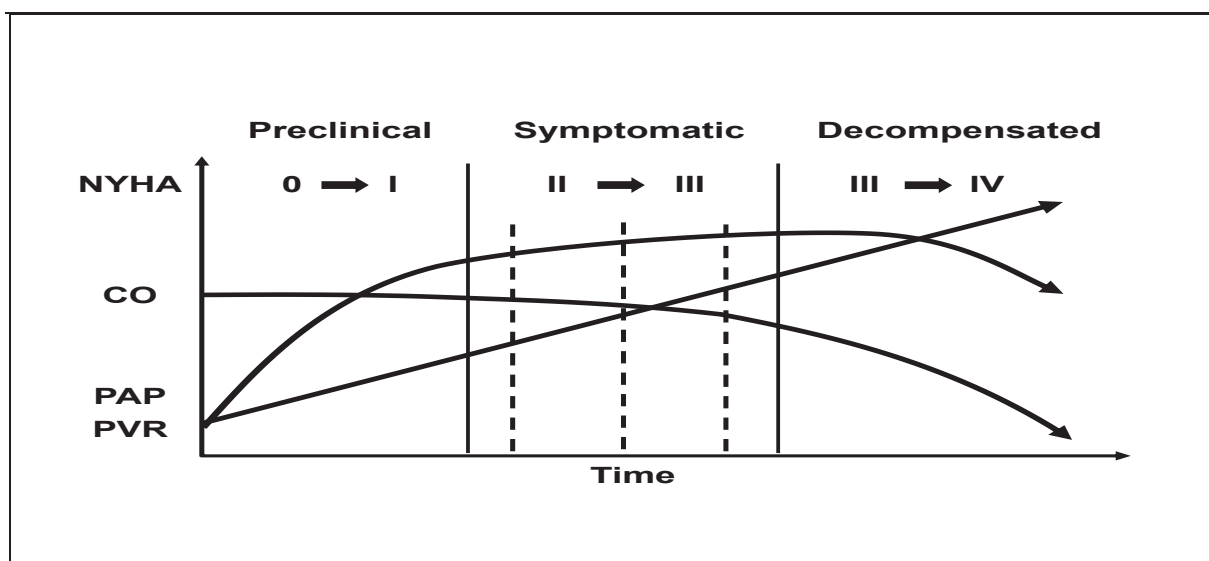
Finalmente, esta pressão estimada da artéria pulmonar não representa exclusivamente a HP com o aumento da resistência vascular pulmonar (RVP), ela também é diretamente proporcional ao débito cardíaco do VD. Débitos cardíacos altos em estados hiperdinâmicos e hipervolêmicos aumentam esta pressão e não representam doença vascular pulmonar. Débitos cardíacos baixos reduzem a pressão estimada, podendo até impressionar como um “possível” quadro leve, no entanto demonstram extrema gravidade pois o débito cardíaco do VD está reduzido por aumento intenso da resistência vascular (pós-carga) que gerou a falência ventricular direita dos estágios avançados da doença (GALIÈ et al., 2007) (Figura 3).

Não é raro observar acompanhamentos equivocados de portadores de HP com ecocardiograma com avaliação exclusiva da pressão sistólica da artéria pulmonar pela regurgitação valvar tricúspide. A sua queda pode induzir a interpretação de “melhora”, porém talvez pode estar realmente demonstrando piora clínica devido ao comprometimento do débito do VD. O inverso também procede, pois, a elevação desta pressão que levemente pode-se interpretar como piora; pode ser sim, um sinal de redução da resistência da circulação pulmonar com consequente elevação do débito cardíaco do VD demonstrando efetividade terapêutica (Figura 3). Interpretações exclusivas da pressão da artéria pulmonar no ecocardiograma para

diagnóstico e tratamento devem ser evitadas, e se forem feitas sempre a luz do quadro clínico inicial ou evolutivo do paciente.

Devemos considerar também que qualquer doença miocárdica com envolvimento do VD, doença valvar tricúspide e doença valvar pulmonar tornam esta medida não aceitável.

Figura 3 - Progressão da hipertensão arterial pulmonar e suas repercussões na resistência vascular pulmonar, na pressão da artéria pulmonar e no débito cardíaco, relacionados com a classe funcional NYHA.



FONTE: GALIÈ, N.; MANES, A.; PALAZZINI, M.; NEGRO, L.; ROMANAZZI, S.; BRANZI, A. Pharmacological impact on right ventricular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal Supplements*, London, United Kingdom, v. 9, suppl. H, p. H68-H74, 2007. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/sum055>

LEGENDA: NYHA - *New York Heart Association* (classe funcional)
CO - *cardiac output* (débito cardíaco do ventrículo direito)
PAP - *pulmonary arterial pressure* (pressão da artéria pulmonar)
PVR - *pulmonary vascular resistance* (resistência vascular pulmonar)

Há necessidade de melhorar esta avaliação e recentemente a literatura médica iniciou a estudar de forma mais habitual e constante o VD.

Isto decorre do fato de ser o VD na sua essência, a estrutura cardíaca inicialmente afetada pelo aumento da RVP e não o átrio direito, e ela está diretamente relacionada ao prognóstico dos portadores de HP.

A insuficiência ventricular direita explica essencialmente todos os mecanismos fisiopatológicos da doença hipertensiva nas fases avançadas da HP, em especial a dispneia, a síncope e a congestão sistêmica marcante. O surgimento de sintomas e comprometimentos

relacionados a disfunção hepática, renal e intestinais nas fases avançadas de HP também tem origem na disfunção do VD.

A doença do VD é a causa de óbito da grande maioria dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

2. JUSTIFICATIVA

Prever o prognóstico em pacientes com HP tem sido extensivamente estudado em grandes coortes, e alguns estudos incorporam parâmetros de imagem.

Um consistente achado nestes estudos é que a sobrevida da HP está diretamente relacionada a adaptação do VD ao aumento da sobrecarga pressórica.

Estudos hemodinâmicos tem mostrado valor preditivo na pressão atrial direita e índice cardíaco.

Estudos ecocardiográficos têm focalizado no valor preditivo na excursão sistólica do plano do anel da tricúspide, índices de performance miocárdica do VD, tamanho do átrio direito e derrame pericárdico.

Estudos de imagem por ressonância magnética cardíaca tem enfatizado predição com índices de volumes e áreas, fração de ejeção e *strain* do VD, isolados ou relacionados com o VE.

Em relação a biomarcadores cardíacos, o peptídeo natriurético cerebral (BNP) e a sua fração NT (NT-proBNP), além da troponina tem mostrado alguma utilidade em avaliar indiretamente o comprometimento do VD. Assim como testes de exercício com distância percorrida, consumo máximo de oxigênio e análises ventilatórias também tem o seu valor apesar de grande inespecificidade.

Particularmente em relação ao VD, variáveis associadas com a gravidade e com valor prognóstico ainda não foram provadas e necessitam mais estudos. Estes são necessários para validar um escore futuro preditivo simplificado incorporando parâmetros de imagem do VD em análises únicas ou compostas.

O VD é uma estrutura anatômica fixa com remodelamento proporcional ao aumento da pressão arterial pulmonar seja com dilatação e/ou hipertrofia. Nele, as observações são diretamente observadas pelo ecocardiografista, que não precisa de fórmulas e inferências indiretas para suas medidas. As alterações anatômicas se mantem, independente de estados fisiológicos agudos que o paciente possa apresentar de forma variável. Enquanto, as alterações funcionais dependem de variáveis fisiológicas dos pacientes no momento do exame.

Os parâmetros funcionais são mais operadores dependentes do que os anatômicos.

A análise da morfometria do VD pode ter a capacidade de demonstrar a gravidade da doença vascular pulmonar, pois a hipertrofia e dilatação do VD são respostas constantes no processo da doença hipertensiva pulmonar (Quadro 1). As suas alterações são fixas de acordo

com o estado patológico vascular e alterações agudas da fisiologia não alteram as suas análises de forma intensa, além de serem obtidas de forma direta pelo observador.

Quadro 1 - Significados de morfometria.

MORFOMETRIA

A. Medida das características externas dos seres e das coisas.

Fonte: Dicionário Brasileiro da Língua Portuguesa, Michaelis

B. É o estudo matemático das formas dos objetos pertencentes à mesma população estatística. Uma das suas aplicações é a identificação de populações de organismos vivos, que podem assumir formas ou tamanhos diferentes conforme o ambiente em que se desenvolveram.

Fonte (Wikipedia): I.L. Dryden and K.V. Mardia; (1988). Statistical Shape Analysis. John Wiley & Sons. ISBN 0-471-95816-6

C. É formada pelo radical grego – *morphé*, que significa forma, associado ao radical grego – *metrikós*, ou do latim – *metric*, que significa ato de medir ou processo de estabelecer dimensões. Embora o termo tenha aplicação ampla na ciência, o sentido em biomedicina, em última análise seria a “atividade de medir estruturas anatômicas”. Esse método tem por função tornar mais objetiva e precisa a coleta, a apresentação e a análise dos resultados obtidos em pesquisas e na rotina de laboratório, permitindo ainda se relacionar as diferentes estruturas anatômicas com as funções.

Fonte: Teixeira VPA et al. Princípios básicos e aplicações da morfometria. Editado em 15/5/2001 e atualizado em 22/10/2005. Curso de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro e Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.

FONTE: o autor, 2021.

3. HIPÓTESE

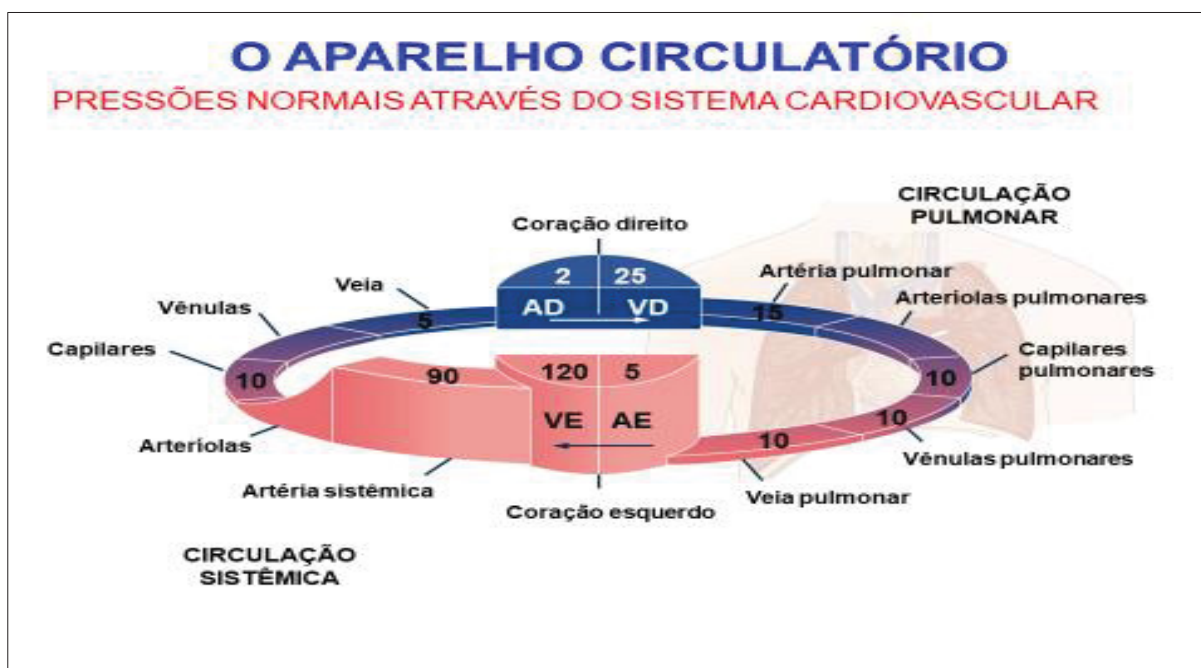
A morfometria ecocardiográfica do VD prediz a gravidade hemodinâmica da hipertensão pulmonar pré-capilar (HPprecapilar).

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 Ventrículo direito e circulação pulmonar: a interação

A função principal do VD e da circulação pulmonar é a troca gasosa. Como esta troca de gases se produz em membranas alveolares finas e altamente permeáveis, a pressão pulmonar deve se manter baixa para evitar edema pulmonar, sendo uma das principais características e funções da circulação pulmonar. É uma adaptação formidável pois a circulação pulmonar está em série com o ventrículo esquerdo (VE) e a circulação sistêmica, e desta forma todo o volume sanguíneo deve passar pelos pulmões. Este sistema de baixa pressão e alto volume leva ao VD exigências complementares distintas do que as da circulação sistêmica para o VE. Além disso, o VD e a circulação pulmonar devem suportar as alterações hemodinâmicas do volume e fluxo sanguíneo resultantes da respiração, das mudanças posturais e das sobrecargas naturais ou por doença do VE. Estas adaptações necessárias para estas compensações têm como consequência uma capacidade reduzida de suportar um aumento da pós-carga pressórica ao VD. Várias doenças podem levar a estas alterações e que pode gerar insuficiência cardíaca direita (Figura 4) (GREYSON, 2010).

Figura 4 - Circulação arterial pulmonar e suas baixas pressões em comparação com a circulação arterial sistêmica.



FONTE: desconhecida
 NOTA: pressões em milímetros de mercúrio (mmHg)

4.2 Circulação arterial pulmonar

A artéria pulmonar consiste de um vaso fino e elástico que se ramifica para as artérias lobulares pulmonares, as arteríolas pulmonares e os capilares pulmonares. O sangue sai dos capilares alveolares pelas vênulas pulmonares retornando ao átrio esquerdo por um sistema de ramificação similar ao arterial (HUANG et al., 1996). Como a troca de gases se produz em membranas finas e altamente permeáveis, a pressão pulmonar deve ser baixa para evitar edema pulmonar devido à elevação das forças de Starling (HOMIK et al., 1988).

A diferença da circulação sistêmica, em que a camada média repleta de músculo liso das arteríolas regula claramente a resistência, as arteríolas pulmonares inferiores a 70 μ m de diâmetro tem muitas camadas médias incompletas de músculo liso, talvez migrando a regulação para vasos arteriais pulmonares maiores (HILLIER et al., 1997). Esta regulação é controlada por vários mecanismos sensíveis ao oxigênio e que podem ser mediados por canais de potássio dependentes de cálcio, radicais do oxigênio, óxido nítrico, prostaglandinas, endotelina e catecolaminas (MORREL et al., 2009; KERBAUL et al., 2004).

Há vários conceitos para descrever a resistência ao fluxo na circulação pulmonar e a pós-carga consequente ao VD. A descrição mais completa está relacionada a impedância na vasculatura pulmonar. No entanto, a caracterização completa da impedância de entrada é complexa, pois necessita a análise simultânea da pressão e do fluxo sanguíneo e são de difícil correlação clínica com eventos habituais (WESTERHOF; LANKHAAR; WESTERHOF, 2009). O denominado modelo de Windkessel considera três componentes principais nesta impedância: RVP, distensibilidade arterial pulmonar e um componente dinâmico denominada indutância (WESTERHOF; LANKHAAR; WESTERHOF, 2009).

A RVP se define com a diferença de pressão da artéria pulmonar principal e o átrio esquerdo dividido pelo débito cardíaco. A RVP é gerada principalmente pela resistência dos pequenos vasos, porém a compressão extrínseca ou a obstrução mecânica das maiores artérias, como no tromboembolismo pulmonar, também podem contribuir para a elevação da RVP (GREYSON, 2010).

A distensibilidade arterial pulmonar se refere as propriedades elásticas do sistema circulatório e é definido pela proporção da variação do volume sanguíneo e a variação da pressão. A distensibilidade arterial pulmonar amortece o fluxo durante o débito cardíaco do VD e reduz a pressão de pulso na artéria pulmonar (GREYSON, 2010).

A indutância descreve a resposta dinâmica a alterações dos fluxos sanguíneos devido a massa e a inércia do sangue.

Nos chamados modelos de parâmetros agrupados (entre eles o modelo de Windkessel), há o estudo simultâneo da RVP, da distensibilidade e da indutância. Estes modelos se assemelham a redes de resistência elétricas e geradores de pressão (WESTERHOF; LANKHAAR; WESTERHOF, 2009).

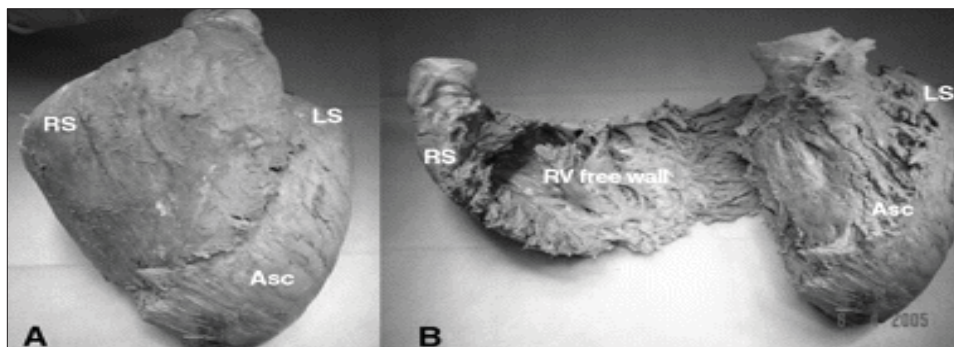
Há outros termos utilizados normalmente em estudos fisiológicos, como a elastância arterial efetiva que é definida como a proporção entre a pressão sistólica final com o seu volume, porém o termo elastância é o mesmo ao que se refere a distensibilidade (VONK-NOORDEGRAAF et al., 2019).

4.3 Ventrículo direito

4.3.1 Anatomia do ventrículo direito

A anatomia do VD tem sido revisada detalhadamente nos últimos anos (HO; NIHOYANNOPOULOS, 2006). O VD pode ser dividido em uma via de entrada que se inicia no anel tricúspide, uma região apical e uma via de saída que se encerra na valva pulmonar. A parede livre do VD é formada pela borda anterior do VD e consiste de uma circunferência relativamente fina de músculo situada anteriormente ao VE e ao septo interventricular (SIV) (Figura 5). O VD tem uma espessura de 1 a 3 mm, em comparação com os 10 mm de espessura da parede livre do VE; e compreende 1/6 da massa total cardíaca. Funcionalmente, o SIV constitui a outra metade do VD.

Figura 5 - Anatomia do ventrículo direito.



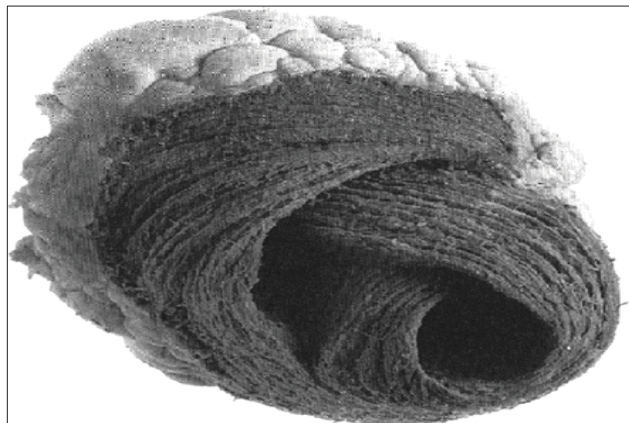
FONTE: BUCKBERG, G. The ventricular septum: the lion of right ventricular function, and its impact on right ventricular restoration. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, Heidelberg, Germany, v. 29, suppl. 1, p. S272-S278, 2006.
<https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.02.011>

LEGENDA: A - Coração intacto
 B - Coração aberto com exposição do septo interventricular

NOTA: RS - base do ventrículo direito
 LS - base do ventrículo esquerdo
 Asc - ápice do coração
 RV *free wall* - parede livre do ventrículo direito

Os feixes musculares espirais formam uma estrutura contínua em forma de banda que une funcionalmente o VE e o VD, resultando em transmissão de força contrátil diretamente do VE para o VD (Figura 6) (BUCKBERG, 2006). Os feixes musculares transversais ao eixo cortam o coração do vértice até a base, com formas que variam de contornos praticamente triangulares no vértice a um aspecto semilunar na base. Esta forma complexa reflete a dificuldade de avaliar o tamanho e a função do VD baseando-se em técnicas de imagem, e também ilustram as grandes alterações no tamanho e na forma do VD que ocorrem com diversas situações diferentes de aumento de carga, seja de volume ou pressão (HO; NIHOYANNOPOULOS, 2006; BUCKBERG, 2006).

Figura 6 - Anatomia do ventrículo direito. Orientação das fibras musculares espirais na região do ápice do coração, cercada pelas fibras musculares transversais que formam a parede livre do ventrículo direito.



FONTE: BUCKBERG, G. The ventricular septum: the lion of right ventricular function, and its impact on right ventricular restoration. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, Heidelberg, Germany, v. 29, suppl. 1, p. S272-S278, 2006.
<https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.02.011>

4.3.2 Circulação coronariana do ventrículo direito

O VD se perfunde principalmente pela artéria coronária direita. No VE, a perfusão miocárdica se produz sobretudo na diástole quando a pressão do tecido miocárdico desce abaixo da pressão na raiz aórtica. Em condições basais normais, a pressão do tecido miocárdico do VD permanece abaixo da pressão da raiz aórtica em todo o ciclo cardíaco, permitindo um fluxo coronariano contínuo, porém quando há sobrecarga de pressão do VD o padrão de perfusão coronariana do VD começa a se assemelhar ao do VE (LOWENSOHN, 1976).

4.3.3 Contração normal do ventrículo direito

No VE, o desenvolvimento de pressão ventricular para a ejeção sanguínea se deve a contração concêntrica da sua parede livre e do SIV junto com um movimento de giro e retorcimento do coração. Ao contrário, a ejeção de sangue pelo VD se produz com uma contração sequencial que se inicia na via de entrada e se move por ondas para o trato de saída. A ejeção normal do VD é resultante de uma redução da superfície da parede livre do VD, com a redução da distância entre ela e o SIV (SAKUMA, 2002).

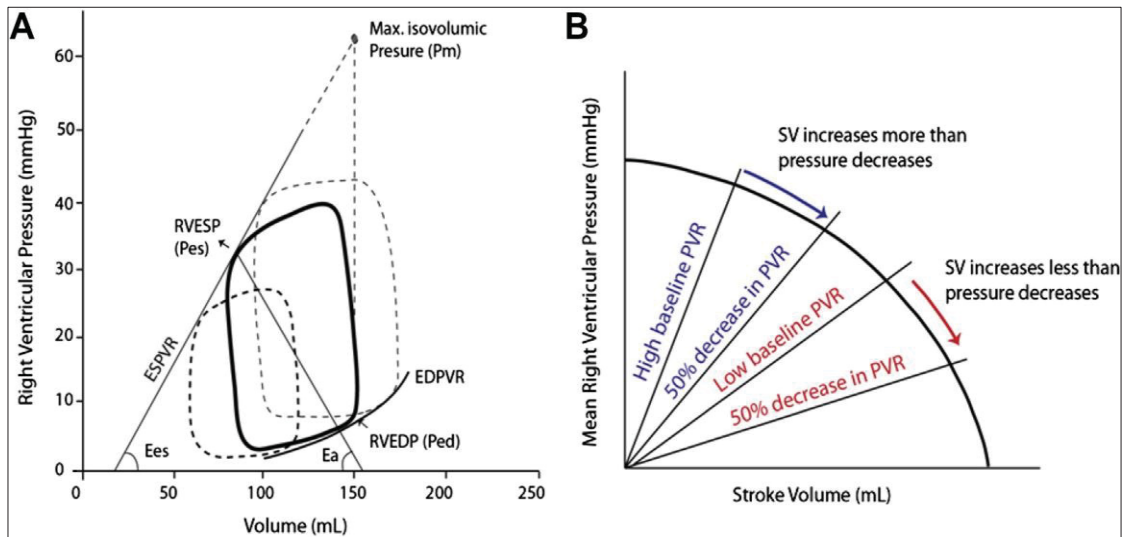
Como a área de superfície de um cilindro é proporcional ao seu raio e o volume é proporcional ao quadrado do raio, a fração de ejeção do VE é praticamente proporcional ao

quadrado da variação na área da superfície endocárdica. Ao contrário, devido a maior proporção entre a superfície de área e volume do VD, se produz uma maior fração de ejeção por uma variação menor na área de superfície do que a necessária para o VE. A disposição em fole do VD não somente permite grandes variações do volume do VD com pequenas mudanças na área de superfície da parede livre do VD, ajudando a amortecer variações respiratórias na saída do VD, sem a necessidade de alterar a função contrátil a cada ciclo respiratório (GREYSON, 2010).

Como a configuração em série da circulação pulmonar e sistêmica requer que o volume de batimento médio do VD e do VE sejam o mesmo, o volume diastólico final do VD é algo maior do que o volume diastólico final do VE, enquanto a fração de ejeção é menor. A medida que a pós-carga aumenta, o volume diastólico final do VD se eleva, enquanto a fração de ejeção se reduz (SANTAMORE; GRAY, 1995).

A dinâmica da contração do coração pode ser analisada no contexto das curvas de relação entre pressão e volume (SUGA, 2003). Esta relação no VE sugere a definição de fases de contração e relaxamento isovolumétrico (volume constante) e simplifica a identificação da telessístole e o fechamento valvar aórtico que ocorrem no momento do ponto de inflexão da fase de ejeção (SUGA, 2003). Ao contrário, a ejeção de sangue pela valva pulmonar pode continuar mesmo quando a pressão do VD cai, devido a inércia do sangue no circuito pulmonar de baixa impedância em sua entrada. Esta ejeção tardia ou período passivo torna a identificação da telessístole como problemática no VD e contribui a uma forma mais triangular das curvas pressão-volume do VD (VONK-NOORDEGRAAF et al., 2013) (Figura 7). Isto faz com que estas curvas que tem uma maior dificuldade de interpretação no VD em relação ao VE, não sejam o método de eleição para avaliar a função contrátil do VD.

Figura 7 - Função ventricular direita normal e suas relações pressão-volume.



FONTE: VONK-NOORDEGRAAF, A. et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, United States of America, v. 62, n. 25 (suppl. D), p. D22-D33, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.027>

LEGENDA: A - Relação pressão-volume no ciclo cardíaco do ventrículo direito
B - Relação pressão-volume do ventrículo direito com a variação da resistência vascular pulmonar

NOTA: Ees - elastância ventricular direita
Ea - elastância arterial pulmonar
ESPVR - relação pressão-volume sistólica final do ventrículo direito
EDPVR - relação pressão-volume diastólica final do ventrículo direito
RVESP (Pes) - pressão sistólica final do ventrículo direito
RVEDP (Ped) - pressão diastólica final do ventrículo direito
PVR - resistência vascular pulmonar
SV (stroke volume) - volume sistólico do ventrículo direito

4.4 Acoplamento ventrículo-vascular a direita

Em qualquer sistema elétrico ou mecânico, a transmissão de energia de uma parte do sistema para a outra se maximiza quando a impedância de saída da parte produtora da energia e a impedância de entrada das partes receptoras de energia do sistema são iguais. Como se sabe, a elastância está relacionada com a impedância, de maneira que a máxima transferência de energia do ventrículo ao sistema vascular é obtida se a elastância ventricular (E_{max}) e a vascular (E_a) são iguais (VONK-NOORDEGRAAF et al., 2019). No entanto, no coração pulsante, onde as propriedades mecânicas variam com o tempo, os estudos teóricos e experimentais demonstram que a máxima eficiência da produção de trabalho (relação do trabalho sistólico e consumo de oxigênio) se alcança quando a proporção entre E_{max} e E_a se aproxima de 2. Em condições normais, o acoplamento ventrículo-vascular da circulação sistêmica praticamente alcança a eficiência máxima. A telessístole do VD não é claramente

definida e desta forma, a Emax é também mais difícil de ser reconhecida. No entanto, se a telessístole é definida de forma tradicional, o acoplamento pulmonar do VD é praticamente ótimo em condições normais (relação de 2) (VONK-NOORDEGRAAF et al., 2019; FOURIE et al., 1992).

4.5 Hipertensão pulmonar

4.5.1 Definições em hipertensão pulmonar

A HP é classicamente definida pela pressão arterial pulmonar média (PMAP) igual ou superior a 25 mmHg ao repouso em posição supina durante o estudo por cateterismo cardíaco direito (HOEPER et al., 2013).

Os estudos de hemodinâmica em pessoas normais têm demonstrado que a PMAP ao repouso é de 14 ± 3 mmHg com um limite superior da normalidade de 20 mmHg (HOEPER et al., 2013; KOVACS et al., 2009). No último Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar realizado em Nice, França em 2018 se propôs que este limite inferior na definição da doença deveria baixar para 20 mmHg, respeitando os estudos de fisiologia (SIMONNEAU et al., 2019). No entanto, o significado clínico da PMAP entre 21 e 24 mmHg precisa ser melhor entendido e observado evolutivamente e pacientes com PMAP nestes limites devem ser acompanhados cuidadosamente, principalmente se tiverem fatores de risco para desenvolver uma doença arterial pulmonar (HOEPER et al., 2013).

Devido à falta de dados confiáveis não se pode definir qual seria o corte adequado para a definição da PMAP durante o exercício na definição de HP, apesar de esforços para responder esta questão ser amplamente discutidos atualmente nos centros de referência (HOEPER et al., 2013; KOVACS et al., 2009; HERVÉ et al., 2015).

O termo hipertensão arterial pulmonar (HAP) define um grupo de pacientes com HP caracterizados hemodinamicamente pela presença de HPprecapilar, definido pela pressão *wedge* do capilar pulmonar (pressão capilar pulmonar) (PWCP) igual ou inferior a 15 mmHg e a RVP acima de $240 \text{ dynas/s}^{-1}/\text{cm}^{-5}$ (dyna) ou 3 Woods (UW) e ausência de outras causas de HPprecapilar como doenças pulmonares, hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (CTEPH) e outras causas multifatoriais (HOEPER et al., 2013).

4.5.2 Classificação da hipertensão pulmonar

A classificação clínica da HP tem como proposta categorizar as múltiplas condições médicas que se manifestam pela elevação acima da normalidade das pressões no sistema arterial pulmonar de acordo com a sua fisiopatologia. Há 5 grupos de acordo com sua similaridade de apresentação clínica, achados patológicos, características hemodinâmicas e estratégias de tratamento (SIMONNEAU et al., 2004). A classificação atual publicada em 2019 é demonstrada na Tabela 1.

Tabela 1 - Classificação clínica da hipertensão pulmonar, Nice, France, 2018.

1. Hipertensão arterial pulmonar (HAP)

- 1.1 HAP idiopática
- 1.2 HAP hereditária
- 1.3 HAP induzida por drogas ou toxinas ^{1,2}
- 1.4 HAP associada com:
 - 1.4.1 Doença do tecido conjuntivo (colagenose)
 - 1.4.2 Infecção pelo HIV
 - 1.4.3 Hipertensão portal
 - 1.4.4 Doença cardíaca congênita
 - 1.4.5 Esquistossomose
- 1.5 HAP em respondedores crônicos aos bloqueadores de canal de cálcio ³
- 1.6 HAP com características de envolvimento venoso/capilar
 - 1.6.1 Doença veno-oclusiva pulmonar
 - 1.6.2 Hemangiomatose capilar pulmonar
- 1.7 HP persistente da síndrome do recém-nato

2. Hipertensão pulmonar (HP) devido a doença do coração esquerdo

- 2.1 HP devido a insuficiência cardíaca com fração de ejeção ventricular esquerda preservada
- 2.2 HP devido a insuficiência cardíaca com fração de ejeção ventricular esquerda reduzida
- 2.3 Doença valvular cardíaca
- 2.4 Condições cardiovasculares congênitas/adquiridas causadores de HP pós-capilar

3. Hipertensão pulmonar (HP) devido a doenças pulmonares e/ou hipóxia

- 3.1 Doença pulmonar obstrutiva
- 3.2 Doença pulmonar restritiva
- 3.3 Outras doenças pulmonares com padrão misto restritivo/obstrutivo
- 3.4 Hipóxia sem doença pulmonar
- 3.5 Desordens do desenvolvimento pulmonar

Tabela 1 - Classificação clínica da hipertensão pulmonar, Nice, France, 2018. (Continuação)

4. Hipertensão pulmonar (HP) devido a obstruções arteriais pulmonares

4.1 HP tromboembólica crônica (CTEPH)

4.2 Outras obstruções arteriais pulmonares

4.2.1 Sarcoma (grau intermediário ou alto) ou angiosarcoma

4.2.2 Outros tumores malignos (renal, uterino, testicular de células germinativas e outros)

4.2.3 Tumores não malignos (leiomioma uterino)

4.2.4 Arterite sem doença do tecido conjuntivo

4.2.5 Estenose arterial pulmonar congênita

4.2.6 Parasitose (hidatidose)

5. Hipertensão pulmonar (HP) com mecanismos não claros e/ou multifatoriais

5.1 Desordens hematológicas

5.1.1 Anemia hemolítica crônica

5.1.2 Desordens mieloproliferativas

5.2 Desordens sistêmicas e metabólicas

5.2.1 Histiocitose de células de Langerhans pulmonar

5.2.2 Doença de Gaucher

5.2.3 Doença de depósito de glicogênio

5.2.4 Neurofibromatose

5.2.5 Sarcoidose

5.3 Outras

5.3.1 Insuficiência renal crônica com ou sem hemodiálise

5.3.2 Mediastinite fibrosante

5.4 Doença cardíaca congênita complexa

FONTE: SIMONNEAU, G. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, Denmark, v. 53, n. 1, p. 1801913 (01-13), 2019. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>

LEGENDA: 1 - Definido: aminorex, fenfluramina, dexfenfluramine, benfluorex, metanfetaminas, dasatinibe, óleo de azeite tóxico;
2 - Possível: cocaína, fenilpropanolamina, L-triptofano, erva de São João, anfetaminas, interferon alfa, interferon beta, agentes alquilantes, bosutinibe, antivirais para hepatite C, leflunomide, indirubina;
3 - Vasoreatividade pulmonar aguda presente no cateterismo cardíaco direito inicial e após um ano melhora sustentada hemodinâmica e clínica com o uso regular de bloqueadores de canal de cálcio.

4.5.3 Epidemiologia da hipertensão pulmonar

Os dados de incidência de HP são pobres em todo o mundo.

No Reino Unido, uma prevalência de 97 casos por milhão e uma relação entre mulheres e homens de 1,8 tem sido relatada (GALIÈ et al., 2016). No entanto como estamos falando de

vários tipos de doenças com apresentação na forma de HP, esta estimativa tem que ser ponderada. Os dados epidemiológicos comparativos da prevalência dos diferentes grupos não são comuns, porém parece claro que a doença cardíaca esquerda (grupo 2) é a causa mais comum de HP, embora formas graves sejam incomuns nesta etiologia. Os pacientes do grupo 2 e 3 representam um segmento significativo na prática clínica, porém eles não são muito estudados em relação a sua epidemiologia ou evolução clínica, pois a HP é um “sintoma” de suas doenças originais. Uma outra importante situação de poucos estudos e desta forma, pobreza na informação de significância epidemiológica, são os casos associados a esquistossomose e as altas altitudes, situações clínicas que talvez tornem a América do Sul um local com incidência significativa de HP.

4.5.3.1 Grupo 1 (HAP)

Há vários registros que descrevem a epidemiologia de HAP (HUMBERT et al., 2006; PEACOCK et al., 2007; MCGOON et al., 2013).

A estimativa provável de prevalência é de 15 casos por milhão de HAP e 5,9 casos por milhão de HAP idiopática na população adulta.

A incidência média é de 2,4 casos por milhão por ano na população adulta e na Europa há registros de 5 a 10 casos por milhão por ano (PEACOCK et al., 2007). Nestes registros, metade dos casos aproximadamente de HAP tem o diagnóstico de idiopática, hereditária ou familiar, além de relacionado ao uso de medicamentos ou drogas. No subgrupo de condições associadas a causa mais comum são as doenças do tecido conjuntivo, principalmente esclerose sistêmica (HUMBERT et al., 2006).

Enquanto a média de idade de pacientes com HAP idiopática (HAPI) nos primeiros registros americanos apresentados em 1981 era 36 anos, atualmente a HAP é diagnosticada em pacientes com maior idade, com uma média no diagnóstico entre 50 e 65 anos. A predominância em mulheres também varia nos registros e parece não relevante nos mais idosos.

A sobrevida melhorou nos últimos anos.

Em relação aos medicamentos ou drogas que podem ser definidos como fatores predisponentes são catalogadas como definido ou possível de acordo com o nível de evidência científica e pelo tipo de estudo onde a citação é mencionada (Tabela 1) (SIMONNEAU et al., 2013; MONTANI et al., 2012; SAVALE et al., 2012; SAVALE et al., 2014).

4.5.3.2 Grupo 2 (HP devido a doença cardíaca esquerda)

A prevalência de HP em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva aumenta com a progressão da classe funcional.

Acima de 60% dos pacientes com disfunção sistólica grave do ventrículo esquerdo e de 70% com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada podem ter HP.

Nas doenças valvares a esquerda (mitral e aórtica), a prevalência de HP aumenta com a gravidade do defeito e dos sintomas, sendo que pode ser encontrada em quase todos os pacientes com doença valvar mitral grave sintomática e acima de 65% daqueles com estenose aórtica sintomática (BADESCH et al., 2009; OUDIZ 2007; VAHANIAN et al., 2012).

4.5.3.3 Grupo 3 (HP devido a doença pulmonar e/ou hipoxemia arterial)

A HP leve é comum na doença intersticial pulmonar (DIP) e na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) avançadas, além da síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS) pelo regime de hipoxemia significativa durante o sono (SEEGER et al., 2013). As formas graves de HP nas doenças pulmonares crônicas e estáveis não são comuns, podendo ocorrer na síndrome enfisema-fibrose pulmonar onde a prevalência de HP é elevada (COTTIN et al., 2005).

Algumas vezes se tem a impressão de uma incidência maior, porém a grande maioria destes casos são doenças pulmonares com exacerbações, cursando com insuficiência respiratória crônica agudizada. Nestes casos, as pressões tentem a baixar efetivamente com o tratamento adequado da doença de base na fase aguda e melhora da hipoxemia arterial.

4.5.3.4 Grupo 4 (hipertensão arterial tromboembólica crônica e outras causas de obstruções arteriais pulmonares)

No registro espanhol de HP a prevalência de CTEPH é de 3,2 casos por milhão e a incidência de 0,9 casos por milhão por ano (ESCRIBANO-SUBLAS et al., 2012).

A prevalência de CTEPH reportada após tromboembolismo pulmonar agudo (TEP) é de 3,8%, com incidência na população variando de 0,5 a 2% (PENGO et al., 2004). A história de TEP foi relatada por 74,8% dos pacientes em um registro internacional de CTEPH (PEPKE-ZABA et al., 2011).

As condições associadas incluem desordens com trombofilia (anticoagulante lúpico, anticorpos antifosfolípidos, deficiência da proteína S e C, mutação do fator V de Leiden, mutação do gene da protrombina, deficiência da antitrombina III e fator VIII elevado) em 31,9% dos pacientes e esplenectomia em 3,4%.

4.5.4 Genética em hipertensão pulmonar

A predisposição genética é amplamente demonstrada em alguns casos do grupo 1 (HAP). As mutações heterozigotas do gene de codificação proteica *BMPR2* (*bone morphogenetic protein receptor type 2*) ocorrem em aproximadamente 75% dos casos de HAP familiar e acima de 25% dos casos esporádicos (SOUBRIER et al., 2013). O gene *BMPR2* codifica um receptor tipo 2 para proteínas morfogenéticas envolvidas no controle da proliferação celular vascular.

As mutações dos genes que codificam a ativina receptor-like quinase tipo 1 no *BMPR1-B* (*bone morphogenetic protein receptor type 1-B*) e *SMAD9* (*mothers against decapentaplegic homolog 9*) também foram identificados em pacientes com HAP (SOUBRIER et al., 2013).

Nos casos hereditários de doença veno-oclusiva pulmonar e hemangiomatose capilar pulmonar (DVOP/HCP) há sugestão de transmissão genética recessiva. Houve a demonstração de mutações bi-aliélicas no gene de codificação proteica *EIF2AK4* (*eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4*) em todos os casos de DVOP/HCP familiar e em 25% dos casos esporádicos confirmados histologicamente (EYRES et al., 2014).

Nos grupos 2, 3 e 4 não há ainda fortes evidências para definir a importância da etiologia genética dos casos (OUDIZ 2007; EDDAHIBI et al., 2003).

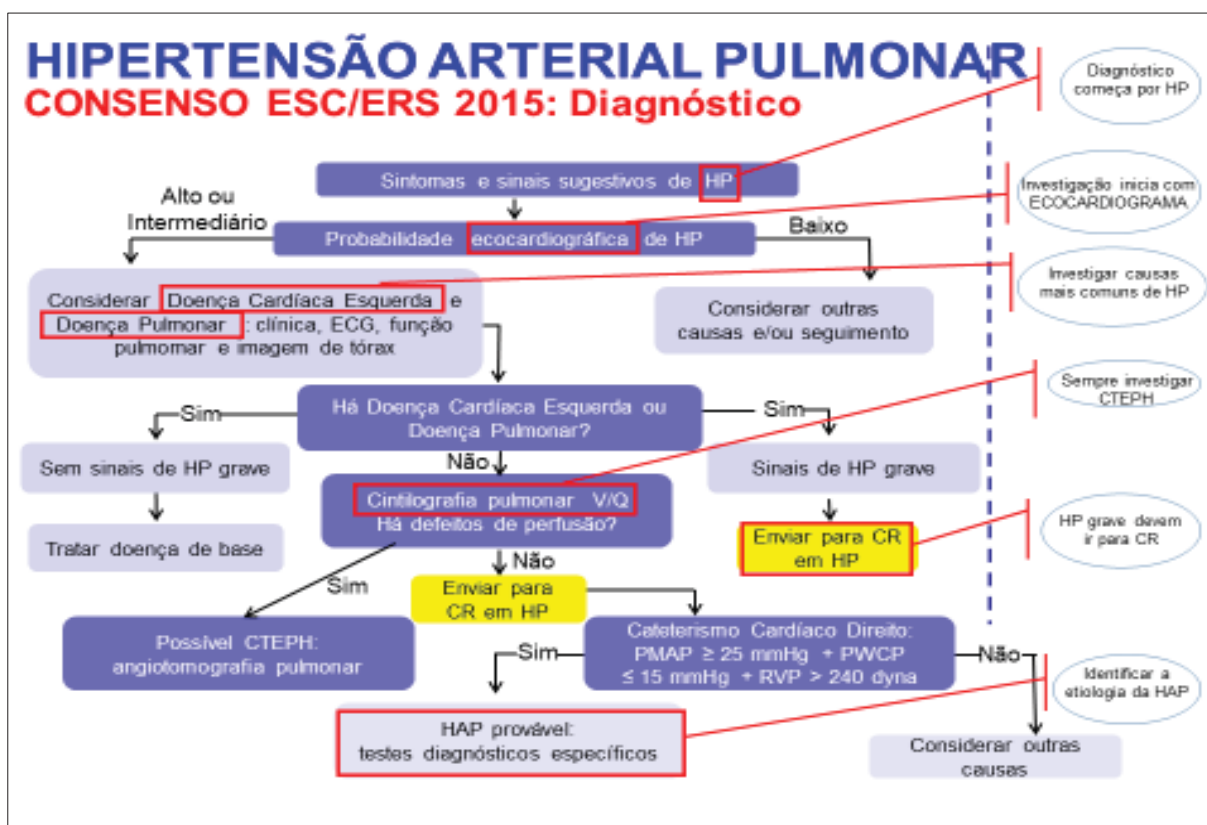
4.5.5 Diagnóstico da hipertensão pulmonar

O diagnóstico de HP requer uma forte suspeita clínica baseada em sinais e sintomas, além de realizar inúmeros exames de investigação até a confirmação hemodinâmica, passando pela definição etiológica e mensurando a gravidade funcional e hemodinâmica.

É necessária uma equipe experiente no assunto compondo uma equipe multidisciplinar. Pode-se identificar pacientes com mais de uma causa de HP ocorrendo simultaneamente no momento do diagnóstico. Um algoritmo deste trabalho diagnóstico é apresentado, sempre começando pelo ecocardiograma, onde se demonstra a sua importância pelo momento da realização do exame e que pode fomentar investigação mais célere se sinais sugestivos de

gravidade estiverem presentes (Figura 8). Outro aspecto muito importante é a sequência de investigação que deve seguir a incidência das causas, iniciando a procura pelas causas mais comuns em HP. O cateterismo cardíaco deve ser reservado para os grupos 1 e 4, se realizando nos outros grupos quando há dúvidas diagnósticas e a possibilidade de prescrever medicamentos específicos.

Figura 8 - Fluxograma na investigação clínica para o diagnóstico em hipertensão pulmonar.



FONTE 1: GALIÈ, N. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). **European Heart Journal**, London, United Kingdom, v. 37, p. 067-119, 2016. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>

FONTE 2: adaptado pelo autor, 2021

LEGENDA:

HP - hipertensão pulmonar

HAP - hipertensão arterial pulmonar

ECG - eletrocardiograma

V/Q - ventilação e perfusão

CR - centro de referência

CTEPH - hipertensão pulmonar tromboembólica crônica

PMAP - pressão média da artéria pulmonar

PWCP - pressão wedge do capilar pulmonar

RVP - resistência vascular pulmonar

dyna - dynas.s⁻¹.cm⁻⁵

4.5.5.1 Quadro clínico da hipertensão pulmonar

Os sintomas de HP são inespecíficos e estão fundamentalmente relacionados com a progressão da disfunção do VD. Eles incluem dispneia, fadiga, astenia, angina e síncope. Raramente há queixa de tosse seca e náuseas isoladas ou com vômitos induzidos por exercícios. Sintomas em repouso ocorrem somente em casos avançados. Distensão abdominal e edema de membros inferiores se desenvolvem com a progressiva insuficiência do VD. A apresentação da HP pode ser diferente devido a etiologia da doença causadora ou associada, além de doenças concomitantes.

Em alguns pacientes a apresentação clínica pode estar relacionado com as complicações relacionadas ao fluxo sanguíneo pulmonar e a dilatação arterial pulmonar. Neste caso temos hemoptise relacionado com a ruptura das artérias brônquicas hipertrofiadas, a rouquidão pela compressão do nervo laríngeo recorrente esquerdo, sibilância pela compressão das vias aéreas maiores e angina devido a isquemia miocárdica pela compressão da artéria coronária esquerda pela dilatação do tronco arterial pulmonar. A dilatação significativa da artéria pulmonar pode resultar em ruptura ou dissecção, levando a tamponamento cardíaco com seus sinais e sintomas.

Os sinais no exame físico incluem na borda paraesternal esquerda, hiperfonese do componente pulmonar da segunda bulha cardíaca, a ausculta da 3ª bulha do VD, um sopro pansistólico da insuficiência tricúspide e um sopro diastólico de insuficiência pulmonar. Pressão jugular elevada, hepatomegalia, ascite, edema periférico e extremidades frias caracterizam doença avançada. Ausculta pulmonar é habitualmente normal na HAP, quando alterada deve levar a suspeita de doença do coração esquerdo, doença pulmonar subjacente e as formas de DVOP/HCP.

O exame físico pode sugerir a causa da HP. Telangiectasias, ulcerações digitais e esclerodactilia são observadas em esclerose sistêmica. Estertores inspiratórios sugerem doença intersticial pulmonar ou congestão pulmonar. Aranhas vasculares, atrofia testicular e eritema palmar sugerem doença hepática. Quando há baqueteamento digital, considerar DVOP/HCP, cardiopatia congênita cianótica, doença intersticial pulmonar ou doença hepática.

4.5.5.2 Eletrocardiograma na hipertensão pulmonar

O eletrocardiograma (ECG) pode demonstrar evidências de HP. Anormalidades eletrocardiográficas incluem onda P *pulmonale*, desvio do eixo para direita, hipertrofia de VD, bloqueio do ramo direito e prolongamento do QTc, que quando presente sugere doença grave

(BONDERMAN et al., 2011; RICH et al., 2013; SUN et al., 2012). Arritmias supraventriculares podem ocorrer em doença avançada, particularmente flutter atrial e também fibrilação atrial, com uma incidência cumulativa de 25% entre os pacientes após 5 anos (OLSSON et al., 2013). Arritmias atriais comprometem o débito cardíaco (DC) e habitualmente levam a piora clínica. As arritmias ventriculares são raras.

4.5.5.3 Radiografia de tórax na hipertensão pulmonar

Em 90% dos pacientes a radiografia de tórax é anormal no momento do diagnóstico (RICH et al., 1987). Achados comuns são a dilatação da artéria pulmonar principal associado com a rarefação dos vasos sanguíneos periféricos. Aumento do átrio e ventrículo direito ocorrem com a progressão da doença. Ela é muito importante no diagnóstico diferencial para o grupo 2 com congestão pulmonar e grupo 3 com achados de doenças pulmonares. Radiografia de tórax normal não descarta o diagnóstico e os seus achados não se relacionam com a gravidade do quadro.

4.5.5.4 Provas funcionais pulmonares na hipertensão pulmonar

As provas de função pulmonar contribuem de forma decisiva na definição de doença pulmonar como etiologia de hipertensão pulmonar (grupo 3). Os quadros de HP que não tem doença pulmonar parenquimatosa podem ter restrição variável relacionada com a gravidade do caso (TRIP et al., 2013; SUN et al., 2003). A capacidade de difusão do monóxido de carbono está reduzida na maioria dos casos de HAP, e quando inferior a 45% do previsto está associado a pior prognóstico (TRIP et al., 2013; SUN et al., 2003). Difusão muito baixa deve lembrar o diagnóstico de DVOP/HCP ou doença intersticial pulmonar como fator causal ou associado.

A gasometria arterial representa o padrão de distúrbio ventilação-perfusão com o reflexo de hiperventilação compensatória, desta forma podemos ter pressão parcial de oxigênio normal ou reduzida em graus variáveis, associado a pressão parcial de gás carbônico reduzida com alcalose respiratória crônica em pacientes estáveis e aguda em pacientes descompensados (HOEPER et al., 2007).

Padrões funcionais e gasométricos específicos são requisitados para o diagnóstico de doenças pulmonares (grupo 3).

4.5.5.5 Cintilografia pulmonar ventilação-perfusão na hipertensão pulmonar

Tem a indicação precisa para afastar a possibilidade de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica, devido a sua alta sensibilidade particularmente quando comparado a angiotomografia arterial de tórax (TUNARIU et al., 2007). Um cintilografia normal ou de baixa probabilidade exclui CTEPH com uma sensibilidade de 90-100% e especificidade de 94-100%.

A cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão é recomendada como teste de triagem de diagnóstico etiológico a todos os pacientes com hipertensão pulmonar.

4.5.5.6 Tomografia, angiotomografia e angiografia na hipertensão pulmonar

Imagem por tomografia de tórax é amplamente utilizada pela riqueza de informações obtidas. Ela pode sugerir o diagnóstico de hipertensão pulmonar pelo aumento da artéria pulmonar principal e das câmaras cardíacas direitas, além da desproporção do tamanho entre vasos e brônquios no parênquima pulmonar e alteração em mosaico que neste contexto clínico, está relacionada a pobreza vascular. Também pode identificar a causa de HP como CTEPH ou doença pulmonar (grupo 3), pode sugerir outros diagnósticos (dilatação esofagiana, congestão pulmonar) e contribuir na sua avaliação prognóstica (RAJARAN et al., 2015; REMY-JARDIN et al., 2021).

A angiotomografia arterial de tórax pode ser útil no diagnóstico de CTEPH, mas nesta situação tem importância crucial na definição de possíveis candidatos para tratamento cirúrgico ao demonstrar trombos organizados com potencialidade de ressecção (tromboendarterectomia arterial pulmonar). Também tem importância na indicação e acompanhamento da angioplastia das artérias pulmonares por balão, tratamento alternativo para CTEPH (DARTVELLE et al., 2004; REICHELT et al., 2008; REMY-JARDIN et al., 2021).

A angiografia pulmonar digital tem as mesmas indicações da angiotomografia arterial de tórax e vem sendo substituída gradativamente nos centros de referência com as suas experiências acumuladas pelo estudo tomográfico contrastado, ficando apenas para os casos de dúvida diagnóstica e de situações específicas na indicação de tratamento invasivo cirúrgico ou por angioplastia (FEDULLO et al., 2001; FUKUI et al., 2014; REMY-JARDIN et al., 2021).

4.5.5.7 Imagem por ressonância magnética cardíaca na hipertensão pulmonar

A imagem por ressonância magnética cardíaca é acurada e reprodutível na avaliação do tamanho, morfologia e função do VD e também permite avaliação não invasiva da fração de ejeção ventricular, o débito cardíaco, a distensibilidade arterial pulmonar e a massa ventricular. Entretanto, nenhuma medida na ressonância pode excluir HP. Esta técnica pode auxiliar no diagnóstico de doença cardíaca congênita, na avaliação de CTEPH nos casos em que existe contraindicação para a realização da angiotomografia arterial de tórax e também no seguimento dos casos para redução do risco pelo uso repetitivo de contraste (SWIFT et al., 2013; LEY et al., 2003; PEACOCK et al.; 2014).

4.5.5.8 Testes sanguíneos na hipertensão pulmonar

O BNP e a sua fração NT (NT-proBNP) podem estar elevados em portadores de HP e ser um preditor de risco independente para eles (HUMBERT et al., 2006). Eles podem sugerir o grau de comprometimento do VD, porém há várias influências fisiológicas que não permitem que a análise seja totalmente representativa.

Há vários exames de sangue e imunológicos que podem ser utilizados na definição etiológica da HP, assunto que foge ao escopo deste trabalho.

4.5.5.9 Ecocardiograma na hipertensão pulmonar

A ecocardiografia transtorácica com as medidas contínuas das ondas Doppler pode demonstrar os efeitos no coração da HP e estimar a pressão na artéria pulmonar. O ecocardiograma sempre deve ser realizado na suspeita de HP e pode ser utilizado na sua inferência diagnóstica ao se demonstrar diferentes medidas ecocardiográficas consistentes com HP. Quando tratamento de HP é considerado, somente o ecocardiograma não é suficiente para suportar esta decisão e é necessário a realização do cateterismo cardíaco direito (GALIÈ et al., 2016).

A estimativa da pressão sistólica arterial pulmonar é baseada na velocidade do pico de regurgitação da valva tricúspide e na estimativa da pressão no átrio direito obtido pelo diâmetro da veia cava inferior e a variação deste nos ciclos respiratórios, conforme descrito pela equação simplificada de Bernoulli, sendo suspeito acima de 35 mmHg (LANG et al., 2015).

Há uma certa falta de acuracidade nesta estimativa na pressão do átrio direito e isto faz com que alguns autores e diretrizes sugiram usar apenas a velocidade do pico de regurgitação na valva tricúspide na avaliação de probabilidade ecocardiográfica de HP, sendo suspeito acima de 2,8 m/s (GALIÈ et al., 2016; LANG et al., 2015). Entretanto o pico de regurgitação da tricúspide pode ser difícil de medir, sendo ausente ou mínimo. Alguns médicos raramente usam contraste com solução agitada endovenosa para melhorar o sinal Doppler, sendo um procedimento de exceção.

Sabe-se também que este pico de regurgitação da tricúspide é não preciso, mesmo com refluxos graves podendo ser subestimado ou superestimado. Desta forma se aconselha avaliar outras variáveis ecocardiográficas sugestivas de HP em conjunto com a pressão sistólica estimada da artéria pulmonar ou apenas a velocidade do pico de regurgitação da tricúspide. Entre estes achados se destacam na literatura médica: razão do diâmetro basal do ventrículos direito e esquerdo acima de 1,0, deslocamento do septo interventricular para a esquerda (índice maior que 1,1 de excentricidade ventricular esquerda entre a sístole e a diástole), tempo de aceleração pelo Doppler na via de saída do ventrículo direito menor que 105 m/s, velocidade de regurgitação diastólica inicial pela valva pulmonar maior que 2,2 m/s, diâmetro da veia cava inferior acima de 21 mm com colapso inspiratório reduzido ($<50\%$ com um *sniff* ou $<20\%$ com inspiração calma), área do átrio direito no final da sístole maior que 18 cm^2 (GALIÈ et al., 2016) (Tabela 2).

Tabela 2 - Probabilidade ecocardiográfica de hipertensão pulmonar em pacientes sintomáticos suspeitos de hipertensão pulmonar.

REGURGITAÇÃO TRICÚSPIDE ¹	SINAIS DE HP	PROBABILIDADE DE HP
$\leq 2,8$ m/s ou não avaliável	Não	BAIXA
$\leq 2,8$ m/s ou não avaliável	Sim (duas categorias: A,B e C)	INTERMEDIÁRIA
2,9 - 3,4 m/s	Não	INTERMEDIÁRIA
2,9 - 3,4 m/s	Sim (duas categorias: A,B e C)	ALTA
$> 3,4$ m/s	não é necessário	ALTA

SINAIS DE HP (sugestivos)

A: OS VENTRÍCULOS

1. VD/VEeco $> 1,0$
2. Abaulamento do SIVeco ($> 1,1$ na sístole e/ou diástole)

B: ARTÉRIA PULMONAR

1. Tempo de aceleração do fluxo de saída do VD < 105 m/s
2. Velocidade da regurgitação diastólica inicial da valva pulmonar $> 2,2$ m/s
3. Diâmetro artéria pulmonar > 25 mm

C: VEIA CAVA INFERIOR E ÁTRIO DIREITO

1. Diâmetro da VCI > 21 mm com reduzido colapso inspiratório²
2. Área de átrio direito (final da sístole) > 18 cm²

FONTE: GALIÉ, N. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). **European Heart Journal**, London, United Kingdom, v. 37, p. 067-119, 2016. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>

LEGENDA:

m/s - metros por segundo

HP - hipertensão pulmonar

VD/VEeco - razão do diâmetro diastólico dos ventrículos direito e esquerdo

SIVeco - septo interventricular

VD - ventrículo direito

VCI - veia cava inferior

1 - velocidade do pico de regurgitação da valva tricúspide

2 - $< 50\%$ com um *sniff* ou $< 20\%$ na inspiração normal

O ecocardiograma também pode ser útil em detectar a causa da HP suspeita ou confirmada. Ele pode identificar uma doença cardíaca congênita, uma disfunção diastólica ou sistólica do ventrículo esquerdo.

4.5.5.10 Estudo hemodinâmico por cateterismo cardíaco direito na hipertensão pulmonar

O cateterismo cardíaco direito é necessário para confirmar o diagnóstico de HAP (grupo 1) e CTEPH (grupo 4), além de avaliar a gravidade da repercussão hemodinâmica e de realizar o teste de vasorreatividade agudo da circulação pulmonar em pacientes selecionados (HAP idiopática, HAP familiar e HAP associado a uso de drogas ou medicamentos).

Apresenta taxas de morbidade (1,1%) e mortalidade (0,055%) muito baixas (HOEPER et al., 2006). Deve realizar cateterismo cardíaco esquerdo simultâneo ao direito quando há fatores de risco para doença arterial coronariana ou a suspeita clínica e ecocardiográfica de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (disfunção diastólica) ou com fração de ejeção reduzida (disfunção sistólica).

O estudo hemodinâmico pode ser considerado nos portadores de doença pulmonar (grupo 3) se tratamentos avançados são considerados, como por exemplo transplante pulmonar.

A medida de pressão diastólica final do ventrículo esquerdo tem importância de ser obtida quando a pressão capilar está inesperadamente elevada ou com resultado não confiável.

A interpretação do estudo hemodinâmico deve ser feita no contexto do caso com o seu quadro clínico, de imagem e ecocardiográfico.

O cateterismo demanda procedimento tecnicamente meticuloso e quando realizado o teste de vasorreatividade apresenta características artesanais. O débito cardíaco deve ser obtido por termodiluição ou pelo método direto de Fick (HOEPER et al., 1999). O teste de vasorreatividade agudo pulmonar é utilizado para identificar os possíveis pacientes que responderão de forma consistente e perene ao tratamento com bloqueadores de canal de cálcio, que são uma exceção. Para este teste se utiliza óxido nítrico inalado na dose de 10 a 20 partes por milhão (ppm), sendo alternativas epoprostenol endovenoso, adenosina endovenosa ou iloprostá inalada. Uma resposta positiva é definida com a redução da pressão média arterial pulmonar maior ou igual a 10 mmHg, a queda do valor absoluto desta pressão para menos ou igual a 40 mmHg associados a uma elevação ou manutenção do débito cardíaco (SITBON et al., 2005).

Há situações específicas em que se pode fazer um teste de infusão rápida de volume (500 ml) e estudar o comportamento das pressões no ventrículo esquerdo para a definição de disfunção diastólica do VE em casos duvidosos (ROBBINS et al., 2014).

4.6 Hipertensão pulmonar pré-capilar

Desde o 1º Simpósio de Hipertensão Pulmonar organizado pela *World Health Organization* (WHO) em Genebra, Suíça, em 1973, a HP tem sido definida como uma PMAP igual ou maior que 25 mmHg medida no cateterismo cardíaco direito na posição supina em repouso (HATANO; STRASSER, 1975). Foi reconhecido que este valor era uma definição arbitrária e empírica, porém este valor conservador ajudaria o médico a discriminar HAP de outras formas de HP caracterizadas com uma menor PMAP. Esta definição se perpetua, pelo menos em parte para se evitar excesso de diagnósticos e tratamentos.

Um estudo reuniu 1.187 indivíduos normais de 47 estudos distintos e publicado em 2009 e demonstrou de forma científica que o limite superior da normalidade mais adequado seria 20 mmHg (KOVACS et al., 2009).

Independente se o valor seja 20 ou 25 mmHg, deve-se enfatizar que este corte de forma isolada não pode caracterizar a condição clínica de HP e não define o processo patológico subjacente.

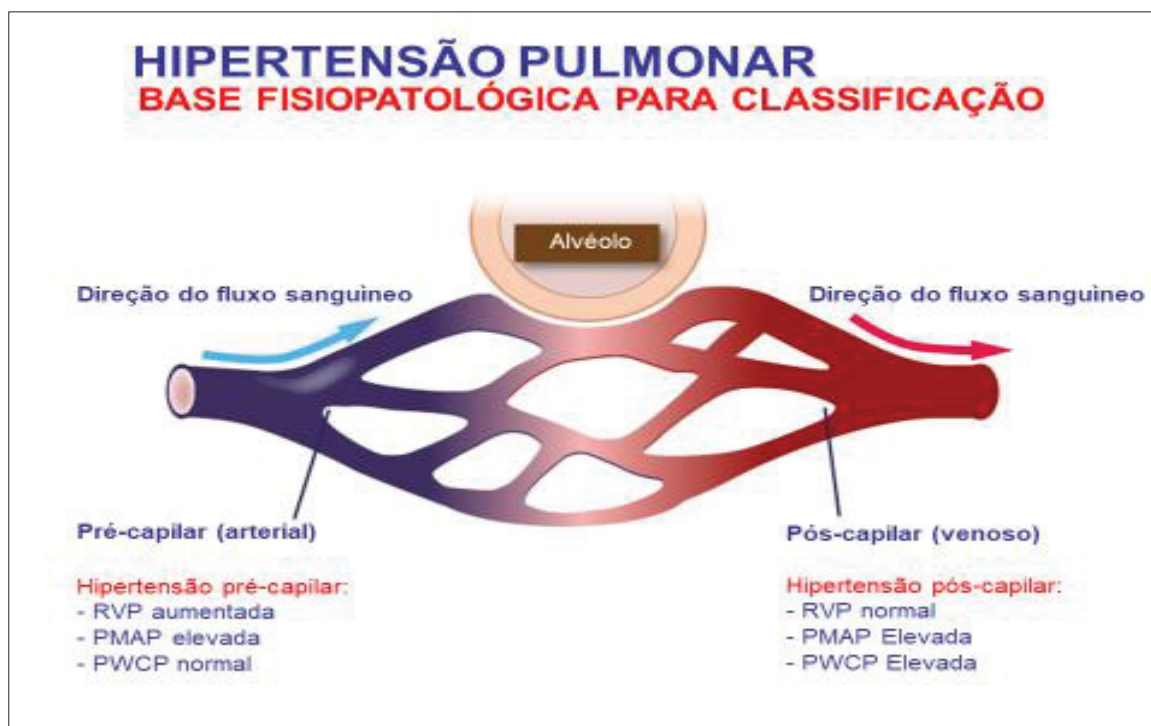
A elevação da pressão da artéria pulmonar por ter inúmeras causas com diferentes tratamentos e resultados, incluindo aumento do débito cardíaco, *shunts* direita-esquerda, elevação da pressão capilar pulmonar (HP pós-capilar) da doença do coração esquerdo e estados hipervolêmicos; além é claro da doença vascular pulmonar associado a alterações estruturais das pequenas artérias pulmonares.

A síndrome de HPprecapilar corresponde a situações clínicas em que o processo fisiopatológico se inicia no leito arterial pulmonar, ou seja, antes do surgimento dos capilares pulmonares e que corresponde a região do alvéolo pulmonar (Figura 8).

As doenças que se agrupam na definição de HP pós-capilar ocorrem em qualquer região após os capilares pulmonares, em que o maior representante são as patologias estruturais ou miocárdicas do coração esquerdo. Nestes casos, não há doença arterial pulmonar na sua essência e sim, manifestação por elevação da PMAP, como um sintoma, de um processo patológico a jusante da vasculatura arterial pulmonar (Figura 9). Em classificações mais antigas a HP pós-capilar foi chamada de hipertensão venosa pulmonar, demonstrando a elevação concomitante da pressão venosa pulmonar e o risco maior de ocorrer edema pulmonar.

Na presente classificação de HP, HPprecapilar ocorre em pacientes dos grupos 1, 3 e 4, alguns pacientes do grupo 5 e raramente em pacientes do grupo 2 com HP combinada pré-capilar e pós-capilar (Figura 9). A HP pós-capilar é típica do grupo 2 e pode ocorrer em alguns casos mal definidos do grupo 5.

Figura 9 - Demonstração ilustrativa da localização da doença causadora da hipertensão pulmonar pré-capilar e hipertensão pulmonar pós-capilar.



FONTE: desconhecida

LEGENDA: RVP - resistência vascular pulmonar
 PMAP - pressão média da artéria pulmonar
 PWCP - pressão *wedge* do capilar pulmonar

A inclusão da RVP na definição de HPprecapilar é fundamental, discriminando a elevação da pressão devido a uma doença vascular pulmonar, daqueles casos onde ela ocorre pela elevação da PWCP ou devido a débito cardíaco elevado (SIMONNEAU et al, 2019) (Tabela 3).

Essencialmente, a elevação da RVP é a verdadeira característica da HPprecapilar e a definição deveria ser a sua demonstração e não a PMAP, se tivermos uma visão crítica. No entanto, entende-se isto pela maior facilidade em se obter a PMAP do que a RVP que precisa de tecnologia com maior sofisticação para a sua medida.

Desta forma, a inclusão de RVP igual ou maior do que 240 dyna (igual ou maior do que 3 UW) é essencial na definição de HPprecapilar do grupo 1 e de todas as formas de HPprecapilar dos outros grupos (SIMONNEAU et al, 2019) (Tabela 3).

A HP pós-capilar se define pela elevação da PWCP acima de 15 mmHg (Tabela 3).

Finalmente, se ocorrer as duas situações citadas acima juntas, com a elevação da RVP igual ou maior do que 240 dyna (3 UW) e PWCP acima de 15 mmHg temos a HP combinada (Tabela 3).

Tabela 3 - Definições hemodinâmicas da hipertensão pulmonar.

DEFINIÇÕES	CARACTERÍSTICAS	GRUPOS CLÍNICOS
HPprecapilar	PMAP > 20 mmHg (≥ 25 mmHg)* PWCP ≤ 15 mmHg RVP ≥ 240 dyna (≥ 3 UW)	1 (HAP), 3, 4 e 5
HP pós-capilar isolada	PMAP > 20 mmHg (≥ 25 mmHg)* PWCP > 15 mmHg RVP < 240 dyna (< 3 UW)	2 e 5
HP combinada (pré e pós-capilar)	PMAP > 20 mmHg (≥ 25 mmHg)* PWCP > 15 mmHg RVP ≥ 240 dyna (≥ 3 UW)	2 e 5
FONTE:	SIMONNEAU, G. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. European Respiratory Journal , Copenhagen, Denmark, v. 53, n. 1, p. 1801913 (01-13), 2019. https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018	
LEGENDA:	* - nova proposta para definição com os valores mais baixos HP - hipertensão pulmonar HPprecapilar - hipertensão pulmonar pré-capilar HAP - hipertensão arterial pulmonar PMAP - pressão média da artéria pulmonar PWCP - pressão <i>wedge</i> do capilar pulmonar RVP - resistência vascular pulmonar dyna - dynas/s ⁻¹ /cm ⁻⁵ UW - unidades Wood Grupos - 2 (doença do coração esquerdo), 3 (doença pulmonar e/ou hipóxia), 4 (obstruções arteriais pulmonares), 5 (não claro e/ou multifatorial)	

A HPprecapilar é melhor definida pela presença concomitante da PMAP igual ou maior que 25 mmHg ou por proposta mais recente maior que 20 mmHg, PWCP igual ou inferior a 15 mmHg e RVP igual ou superior a 240 dyna (3 UW), enfatizando a necessidade do cateterismo cardíaco direito com medida do débito cardíaco e medida acurada do PWCP (SIMONNEAU et al, 2019).

4.7 Ventrículo direito na hipertensão pulmonar pré-capilar

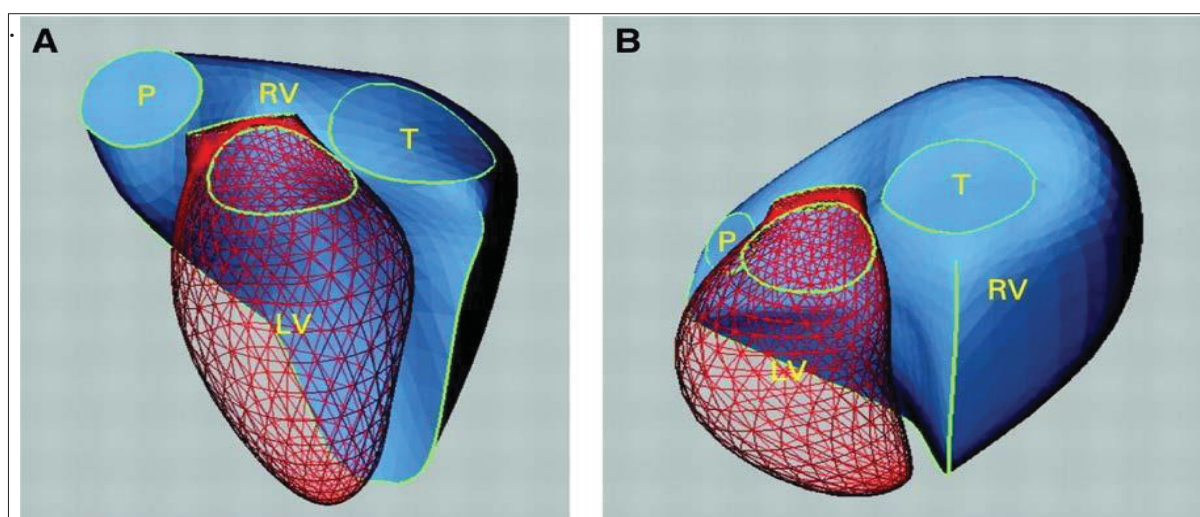
As pressões do VD somente são maiores que as pressões arteriais sistêmicas no feto e no recém-nato, porém diminuem aos valores dos adultos nos primeiros dias após o nascimento. Desta forma, o VD dos neonatos pode tolerar uma HP persistente e os portadores de cardiopatias congênitas toleram pressões suprasistêmicas pulmonares durante anos com poucas limitações, como na síndrome de Eisenmenger (HOPKINS; WAGGONER, 2002).

Ao contrário, uma vez que o VD se atrofiou e a pressão diminuiu, futuros aumentos de pressão se toleram com muita dificuldade. A razão desta diferença ainda é desconhecida.

A hipertrofia do VD pode desenvolver-se em sobrecargas crônicas de pressão, apesar de desconhecer se isto ajuda a normalizar a tensão da parede que conduz a uma disfunção contrátil (KRET; ARORA, 2007).

Ao mesmo tempo, a dilatação do VD pode levar a uma maior contratilidade segundo a lei de Frank-Starling (SHEEHAN; REDINGTON, 2008) (Figura 10).

Figura 10 - Reconstrução tridimensional da complexa forma do ventrículo direito normal (A) e na doença (B).



FONTE: SHEEHAN, F.; REDINGTON, A. The right ventricle: anatomy, physiology and clinical imaging. **Heart**, London, United Kingdom, v. 94, n. 11, p. 1510-1515, 2008. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.132779>

LEGENDA: A - normal
B - remodelamento do ventrículo direito com alterações na forma, por sobrecarga de volume ou pressão
RV - forma sólida azul do ventrículo direito
LV - forma em malha vermelha do ventrículo esquerdo
P - valva pulmonar
T - valva tricúspide

A insuficiência cardíaca direita definida como a incapacidade do VD em gerar um fluxo contínuo adequado com uma pressão venosa central normal, pode aparecer e ser grave em resposta a contratilidade reduzida, a sobrecarga de volume e aos aumentos da RVP por muitas razões, em particular neste estudo pelo surgimento de HPprecapilar (KONSTAM et al., 2018) (Quadro 2).

Quadro 2 - Causas da insuficiência cardíaca direita.

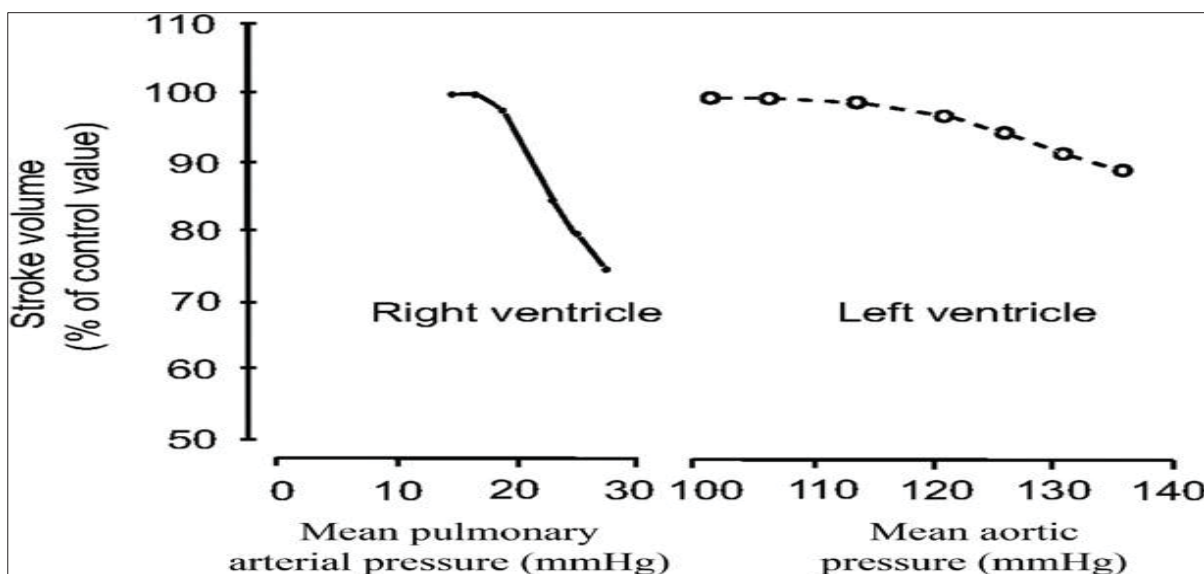
VD	Contratilidade reduzida	Sobrecarga de volume	Sobrecarga de pressão
AGUDA	Seps		Acidose
	Suporte LVAD		Hipóxia
	Infarto do miocárdio do VD	Transfusão excessiva	Embolia pulmonar
	Miocardite		Síndrome da angústia respiratória do adulto
	Injúria / isquemia peroperatória (pós-cardiotomia)		Ventilação com pressão positiva
CRÔNICA	Miocardiopatia do VD	Doença cardíaca esquerda	
	Miocardiopatia arritmogênica do VD	Ventrículo único	
	Anomalia de Ebstein		Doença do pericárdio
		Regurgitação pulmonar	Hipertensão arterial pulmonar Hipertensão pulmonar pré-capilar
		Transposição das grandes artérias	Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica
		Regurgitação tricúspide	Estenose pulmonar
			Doença valvar cardíaca esquerda
			Miocardiopatia restritiva

FONTE: KONSTAM, M. et al. Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, Dallas, United States of America, v. 137, n. 20, p. e578-e622, 2018. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000560>

LEGENDA: VD - ventrículo direito
LVAD - *left ventricular assist device*

O VD tem uma capacidade muito limitada para compensar sobrecargas de qualquer natureza, particularmente as pressóricas determinadas pela elevação da RVP com rápida consequência sobre o débito cardíaco desta câmara cardíaca (Figura 11) (GREYSON, 2010).

Figura 11 - Relação dos débitos cardíacos do ventrículo direito (VD) e ventrículo esquerdo (VE) com o aumento da pós-carga (resistência vascular).



FONTE: MACNEE, W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease: part one. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, United States of America, v. 150, n. 3, p. 833-852, 1994.
<https://doi.org/10.1164/ajrccm.150.3.8087359>

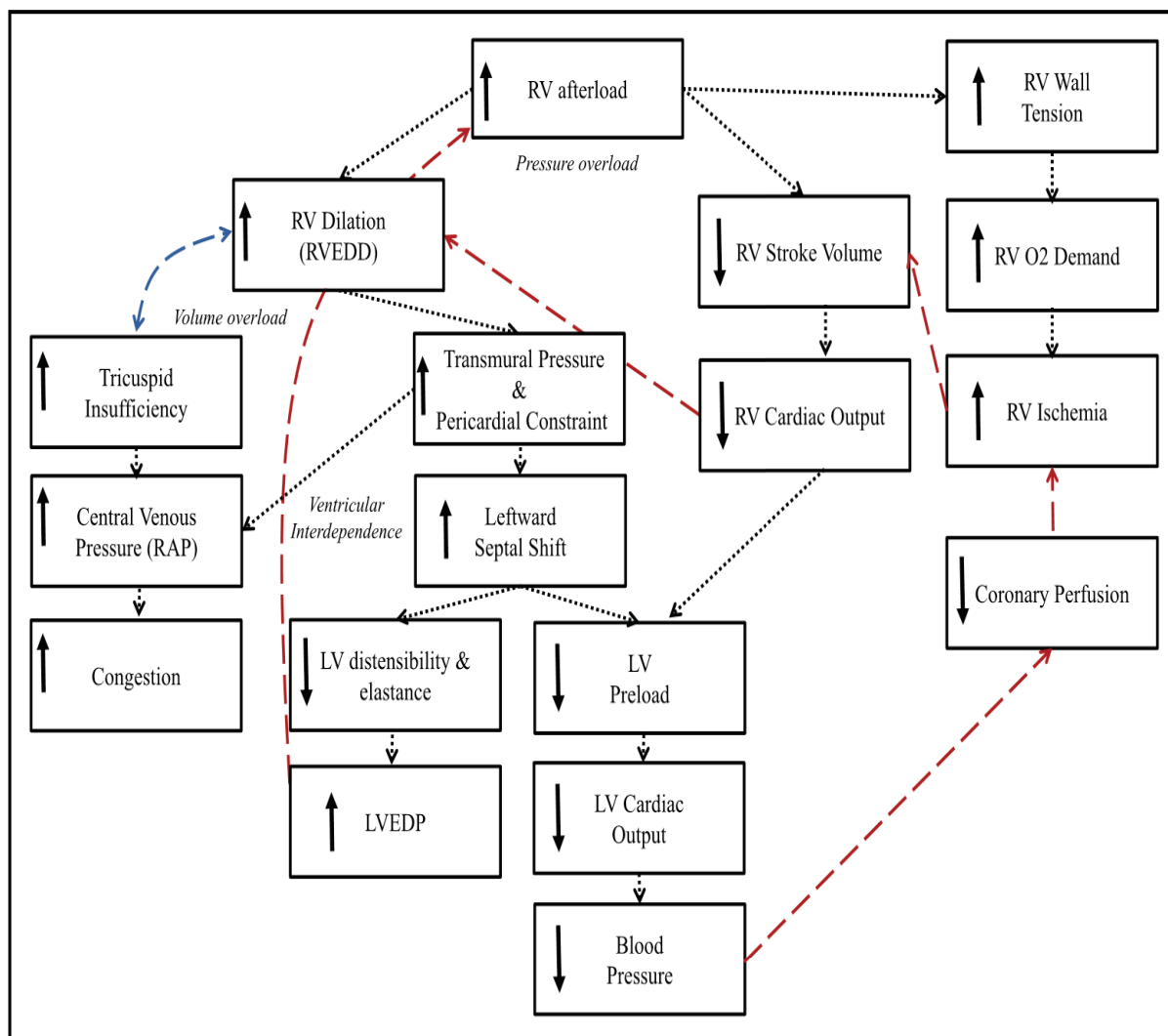
O mecanismo da insuficiência do VD e colapso hemodinâmico se deve a interação de vários fatores fisiopatológicos (KONSTAM et al., 2018).

A partir do momento que o débito cardíaco começa a declinar, o colapso hemodinâmico avança rapidamente. Este colapso está relacionado ao aumento da pressão no VD devido ao aumento da pós-carga que leva a uma redução do débito cardíaco esquerdo e hipotensão sistêmica; como consequência direta há redução da pressão de perfusão do VD. A isquemia do VD acentua a redução contrátil, afetando a capacidade do VD em manejar esta pós-carga elevada, amplificando a redução do débito cardíaco e iniciando uma rápida espiral descendente que progride ao colapso hemodinâmico (Figura 12) (MACNEE, 1994).

O colapso hemodinâmico pode ser repentino e irreversível ainda sem elevação da pressão venosa central enquanto não se esgotar todos os mecanismos compensatórios do VD. Em outros casos podemos ter quadro hemodinâmico limítrofe, com pressão venosa central se elevando e a pressão sistêmica ainda estável.

Há vários outros mecanismos que podem contribuir para a disfunção progressiva do VD neste contexto. As anomalias do acoplamento ventrículo-vascular podem reduzir a eficiência da transmissão de energia do VD a circulação pulmonar. A isquemia crônica pode desempenhar um papel significativo na insuficiência cardíaca direita (Figura 12).

Figura 12 - Fisiopatologia da insuficiência cardíaca direita.



FONTE: KONSTAM, M. et al. Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, Dallas, United States of America, v. 137, n. 20, p. e578-e622, 2018. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000560>

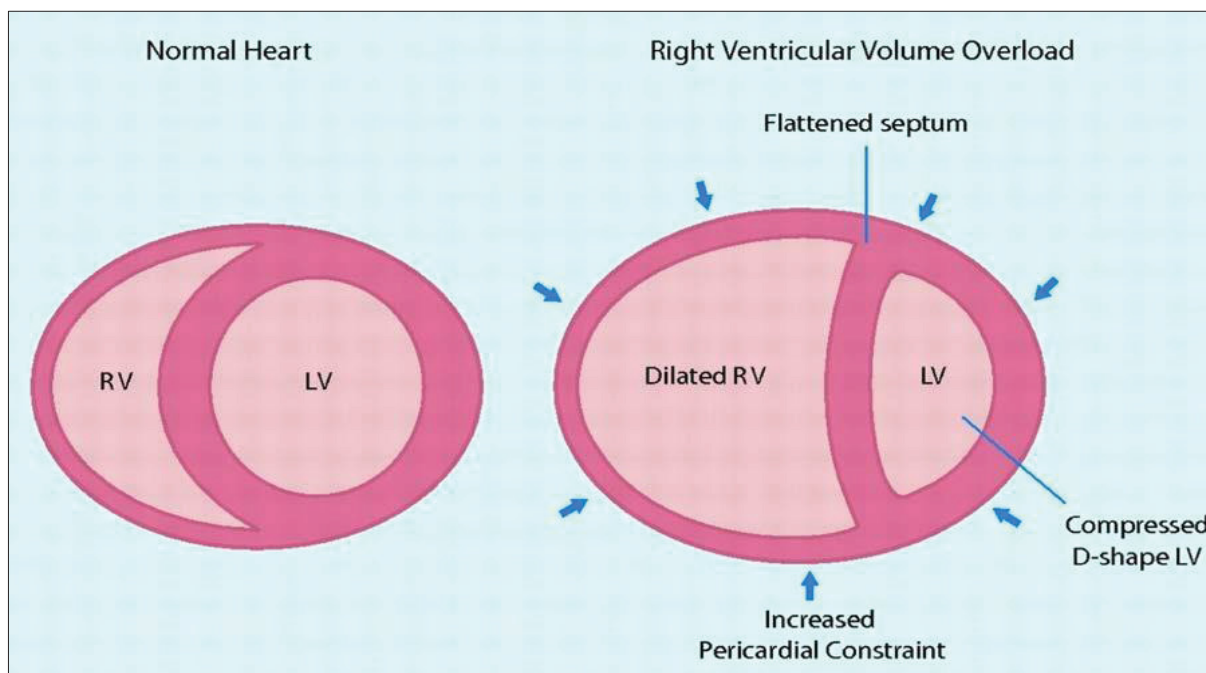
LEGENDA:
 RV - ventrículo direito
 LV - ventrículo esquerdo
 RVEDD - diâmetro diastólico final do ventrículo direito
 RAP - pressão no átrio direito
 LVEDP - pressão diastólica final do ventrículo esquerdo
 O2 - oxigênio

A nível celular, com as sobrecargas de qualquer natureza ocorre a ativação de proteases intracelulares como a calpaína que degradam as proteínas de adesão celular como a talina, que tem como função coordenar a contração cardíaca. A ativação de vias apoptóticas ocorrem neste contexto clínico de falência ventricular direita e podem contribuir a disfuncionalidade do VD (GREYSON et al., 2008).

No entanto, um dos mais notáveis mecanismos de redução do débito cardíaco é a complexa interação interventricular. A medida que o VD se dilata em resposta a sobrecarga de

pressão, a restrição do pericárdio e os feixes de fibras musculares compartilhadas entre o VD e o VE limitam uma maior dilatação do VD e pioram a curva da relação pressão-volume diastólica do VD. Desta forma, um maior incremento da pressão do VD corresponde a um menor estiramento da parede livre do VD e consequente menor recrutamento funcional segundo a lei de Frank-Starling. Ao mesmo tempo, este aumento da pressão do VD se transmite ao outro componente anatômico do VD, o SIV. Isto provocará o deslocamento do SIV para o interior do VE, diminuindo a sua área e volume em um processo restritivo diastólico. A consequência invariável deste mecanismo é a redução da ejeção do VE, com consequente redução do débito cardíaco (Figura 13) (HADDAD et al., 2008).

Figura 13 - Interdependência ventricular na insuficiência cardíaca direita e suas consequências.



FONTE: HADDAD, F.; DOYLE, R.; MURPHY, D.; HUNT, S. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. **Circulation**, Dallas, United States of America, v. 117, n. 13, p. 1717-1731, 2008. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653584>

LEGENDA: RV - ventrículo direito
LV - ventrículo esquerdo

Resumindo este mecanismo ímpar da fisiopatologia da insuficiência ventricular direita, a elevação patológica de qualquer natureza nas pressões de enchimento do VD é transmitida ao SIV.

O VD é restringido pelo pericárdio que também gera força para o desvio para a esquerda do SIV. Este mecanismo altera a geometria e a função do VE contribuindo para

comprometimento do seu débito cardíaco pela redução da distensibilidade, da pré-carga e da elastância ventricular que afetam o seu enchimento diastólico.

Este desvio do SIV para a esquerda distorce a relação geométrica ventricular normal reduzindo em forma de rebote a função contrátil do VD, com comprometimento funcional ainda maior à direita (MACNEE, 1994).

4.8 Classificação de gravidade / risco na hipertensão arterial pulmonar

A consulta regular dos portadores com HAP em centros de referência é fortemente recomendada (GALIÈ et al., 2016).

Uma avaliação ampla e multifacetada é necessária pois nenhuma variável isolada pode providenciar informação prognóstica suficiente. Questões fundamentais devem ser respondidas, como: há evidente piora clínica desde a última consulta, esta piora é devido a HAP ou outra doença, a função do VD está estável e adequada e a situação atual é compatível com um bom prognóstico (baixo risco).

Há variáveis clínicas e laboratoriais que são utilizadas nos centros de HP e podem demonstrar a graduação de gravidade de um caso de HP. Elas foram agrupadas em uma tabela na diretriz mundial sobre HP e com forte recomendação para o seu uso (Tabela 4) (GALIÈ et al., 2016). A avaliação do VD está pobremente mencionada com uma relação indireta com a mensuração sérica do BNP ou o NT-proBNP, sem menção de sua visualização por qualquer técnica de imagem.

Esta análise pode providenciar informação prognóstica e ser usada como guia para decisão terapêutica.

Há uma previsão de mortalidade em 1 ano inferior a 5% para risco baixo, se elevando para 10% em risco moderado e finalmente, acima de 10% para risco alto, gerando uma noção de prognóstico para o paciente que está sendo acompanhado. Nas consultas subsequentes é importante a repetição da aplicação desta graduação de risco, pois um dos objetivos é reduzir o risco com o passar do tempo, por exemplo passando de alto risco para moderado, ou de moderado para risco baixo. Isto demonstra boa evolução e efetividade do tratamento instituído.

No entanto, a maior aplicação clínica atual desta tabela de estimativa de risco é a sua influência na decisão do tratamento a ser instituído, em particular se usaremos um vasodilatador arterial pulmonar isoladamente (risco baixo), ou se associaremos dois vasodilatadores (risco moderado) ou três vasodilatadores de imediato nas primeiras consultas pela gravidade apontada (Tabela 4).

Tabela 4 - Avaliação de risco para portadores de hipertensão arterial pulmonar.

Marcadores de prognóstico (mortalidade estimada 1 ano)	Risco baixo < 5%	Risco intermediário (5 – 10%)	Risco alto (> 10%)
Sinais clínicos:	Ausente	Ausente	Presente
Insuficiência cardíaca direita			
Progressão dos sintomas	Não	Lenta	Rápida
Síncope	Não	Ocasional ou Exercício intenso	Repetida
Classe funcional WHO/NYHA	I, II	III	IV
Teste caminhada de 6 minutos	> 440 m	165 - 440 m	< 165 m
Teste exercício cardiopulmonar	VO ₂ > 15 ml/min/Kg (> 65% previsto) VE/VCO ₂ slope < 36	VO ₂ 11 - 15 ml/min/Kg (35 – 65% previsto) VE/VCO ₂ slope 36 - 44,9	VO ₂ < 11 ml/min/Kg (< 35% previsto) VE/VCO ₂ slope ≥ 45
BNP / NT-proBNP	BNP < 50 ng/L NT-proBNP < 300 ng/L	BNP 50 - 300 ng/L NT-proBNP 300 - 1400 ng/L	BNP > 300 ng/L NT-proBNP > 1400 ng/L
Imagem (ecocardiografia / ressonância)	Área AD < 18 cm ² Sem derrame pericárdico	Área AD 18 - 26 cm ² Sem ou mínimo derrame pericárdico	Área AD > 26 cm ² Derrame pericárdico
Hemodinâmica	PAD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 L/min/m ² SvO ₂ > 65%	PAD 8 - 14 mmHg IC 2,0 - 2,4 L/min/m ² SvO ₂ 60 - 65%	PAD > 14 mmHg IC < 2,0 L/min/m ² SvO ₂ < 60%

FONTE: GALIÈ, N. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). **European Heart Journal**, London, United Kingdom, v. 37, p. 067-119, 2016. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>

LEGENDA: WHO/NYHA - World Health Organization / New York Heart Association
VE/VCO₂ slope - equivalente ventilatório para dióxido de carbono
BNP e NT-proBNP - peptídeo natriurético cerebral e a sua fração NT
AD - átrio direito
PAD - pressão no átrio direito
IC - índice cardíaco
SvO₂ - saturação venosa mista de oxigênio

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo principal

O objetivo deste trabalho é estabelecer dados morfométricos ecocardiográficos do VD preditores da gravidade hemodinâmica da HPprecapilar no estudo hemodinâmico por cateterismo cardíaco direito e esquerdo.

A morfometria do VD é facilmente obtida e tabelas de risco que graduam o prognóstico dos pacientes e orientam o seu tratamento não utilizam estes marcadores para sua análise.

O aprimoramento da interpretação das variáveis do ecocardiograma em portadores HPprecapilar é interessante, pois é um exame não invasivo, sem riscos significativos, com uso disseminado na prática clínica e de relativo baixo custo.

5.2 Objetivos secundários

- a) Observar se o diâmetro diastólico médio do VD no ecocardiograma (VDeco) se associa no estudo hemodinâmico com a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP), a PMAP, o índice cardíaco (IC), RVP e o índice da resistência vascular pulmonar (IRVP);
- b) Observar se a razão do diâmetro diastólico dos ventrículos direito e esquerdo no ecocardiograma (VD/VEeco) se associa no estudo hemodinâmico com a PSAP e a PMAP;
- c) Definir qual o melhor corte da VD/VEeco por estudo com curvas ROC (*receiver operating characteristic*) na definição de gravidade hemodinâmica, obtendo os valores de sensibilidade e especificidade;
- d) Estudar a correlação da VD/VEeco com os marcadores hemodinâmicos: PSAP, PMAP, IC, RVP e IRVP;
- e) Observar se espessura do septo interventricular no ecocardiograma (SIVeco) se associa no estudo hemodinâmico com a PSAP, a PMAP, o IC, a RVP e o IRVP.

6. MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa é uma coorte, prospectiva, observacional e transversal e foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Brasil (HC-UFPR). Apresenta registro no BANPESQ/THALES, pró-reitoria de pesquisa do HC-UFPR, sob o número 2015019289.

Todos os participantes do estudo estavam cientes e concordaram em sua participação em um consentimento livre e informado. Eles participaram na elaboração de estratégias de recrutamento, com explicação dos procedimentos que seriam submetidos e todos os resultados foram apresentados individualmente com a informação da influência no seu tratamento.

O estudo inclui pacientes consecutivos com diagnóstico presuntivo de HP encaminhados para estudo no Laboratório de Hemodinâmica do HC-UFPR. Todos eram oriundos do Ambulatório de Hipertensão Pulmonar do Serviço de Pneumologia do HC-UFPR.

A indicação do cateterismo foi baseada em três critérios: quadro clínico compatível com diagnóstico de HP, ecocardiograma demonstrando pressão sistólica da artéria pulmonar estimada pela regurgitação na valva tricúspide (PSAPeco) igual ou superior a 36 mmHg e alta probabilidade clínica de HPprecapilar (grupos 1, 3, 4 e 5) (GALIÈ et al., 2019b).

Este estudo não incluiu pacientes com HP avançada pelos sinais clássicos de gravidade ecocardiográfica: presença de derrame pericárdico, insuficiência (refluxo) valvar tricúspide e átrio direito aumentado (volume acima de 26,3 ml/m² para mulheres e 32,4 ml/m² para homens na população brasileira) (FORTE et al., 2020; LANG et al., 2015).

Os procedimentos foram realizados no período entre julho de 2017 e julho de 2018 pelo autor desta tese.

Foram encaminhados 70 pacientes com suspeita clínica de HPprecapilar.

Entre estes, 41 (58,6%) foram incluídos por preencherem os critérios hemodinâmicos de HPprecapilar durante o cateterismo cardíaco direito em repouso: PMAP maior ou igual a 25 mmHg, RVP maior ou igual a 240 dynas.s⁻¹.cm⁻⁵ (dyna) (3 Unidades Wood) e PWCP compatível com pressão capilar pulmonar menor ou igual a 15 mmHg (GALIÈ et al., 2016; SIMONNEAU et al., 2019).

Excluídos 29 pacientes por apresentarem HP pós-capilar isolada ou combinada (PWCP > 15 mmHg) (11 pacientes) ou por não confirmarem o diagnóstico clínico de HP (estudo hemodinâmico normal) (18 pacientes) (GALIÈ et al., 2016; SIMONNEAU et al., 2019). Entre os pacientes com estudo hemodinâmico normal, dois pacientes apresentavam PMAP de 21 mmHg e RVP inferior a 240 dyna e os demais com PMAP menor ou igual a 20 mmHg.

Todos pacientes apresentavam avaliação clínica padronizada com exames de sangue, imagem de tórax, provas de função pulmonar e teste de caminhada de 6 minutos (TC6M).

O ecocardiograma transtorácico foi realizado com as recomendações da *American Society of Echocardiography* e da *European Association of Cardiovascular Imaging*, usando equipamento Philips iE33, Envisor ou Vivid E (LANG et al., 2015).

A PSApeco foi calculada pela velocidade de regurgitação da valva tricúspide e aplicação da equação simplificada de Bernoulli em milímetros de mercúrio (mmHg) (LANG et al., 2015).

As dimensões das estruturas cardíacas (morfometria) foram obtidas em janela longitudinal paraesternal em milímetros (mm), avaliando o VDeco, diâmetro do átrio esquerdo (AEeco), SIVeco, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (VEeco) e diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (VESeco). Também se obteve o encurtamento percentual do ventrículo esquerdo (EPVEeco), a fração de ejeção percentual do ventrículo esquerdo pela fórmula modificada de Simpson (FEVEeco) e a massa do ventrículo esquerdo em gramas por metro quadrado de superfície corporal (g/m^2) (MVEeco). Finalmente se calculou a VD/VEeco.

Os pacientes foram divididos pelo VDeco (26 mm), pela SIVeco (11 mm) e pela VD/VEeco (0,7, 0,8 e 0,9).

No estudo hemodinâmico foi realizado cateterismo cardíaco direito e esquerdo simultâneos por punção da veia e artéria femoral. No procedimento eram coletadas amostras de sangue para estudo gasométrico arterial (aorta), venoso misto (tronco pulmonar) e índice de hemoglobina.

Foram obtidos de forma direta em milímetros de mercúrio (mmHg) a pressão média do átrio direito (PAD), pressão sistólica do ventrículo direito (PSVD), pressão diastólica final do ventrículo direito (PDVD), PSAP, pressão diastólica da artéria pulmonar (PDAP), PMAP, PWCP, gradiente pressórico transpulmonar (GTP) e a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PD₂VE).

Aplicando o princípio direto de Fick se calculou o DC em litros por minuto (L/min), o índice cardíaco (IC) em litros por minuto por metro quadrado de superfície corporal (L/min/m^2) (IC), a RVP em dyna e o IRVP em dyna por metro quadrado de superfície corporal (dyna/m^2) (HOEPER et al., 1999).

7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram registrados em planilha eletrônica (Microsoft Excel®) e tabulados para análise estatística direcionada. Nas variáveis contínuas calculou-se média, mediana, desvio-padrão e amplitude (mínimo e máximo) e para variáveis categóricas frequência absoluta (N) e relativa (%). Fez-se uso do teste de Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade das variáveis contínuas.

A variável VD/VEeco foi categorizada nos cortes 0,7, 0,8 e 0,9 na geração de curva ROC para pontos de cortes das variáveis PSAP e PMAP (UNAL, 2017). Nas curvas ROC foram calculadas a sensibilidade, a especificidade e a área sob a curva (AUC).

A correlação entre as variáveis ecocardiográficas contínuas PSAPeco e VD/VEeco e as variáveis hemodinâmicas PSAP, PMAP, GTP, IC, RVP e IRVP foi feita usando o coeficiente de correlação de Spearman (R) (R - THE R PROJECT FOR STATISTICAL COMPUTING CORE TEAM, 2021).

A diferença entre grupos foi avaliada pelos testes *t* de Student quando as variáveis apresentaram normalidade e em caso contrário, com o teste de Mann-Whitney.

Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística.

A análise dos dados foi feita no software estatístico R versão 4.0.3 (R Core Team, 2020) (R - THE R PROJECT FOR STATISTICAL COMPUTING CORE TEAM, 2021).

8. RESULTADOS

A população estudada foi composta por 37 mulheres (90,2%) e 4 homens (9,8%), com média de idade de $44,0 \pm 16,4$ anos (Tabela 5).

A classe funcional da *World Health Organization/New York Association* (WHO/NYHA) III ou IV foi atribuída a 31 pacientes (75,6%) (Tabela 5) (YANCY et al., 2013; TAICHMAN et al., 2009). Risco intermediário para mortalidade em 1 ano foi calculado para 26 pacientes (63,4%) (Tabela 5) (GALIÈ et al., 2016).

Os portadores de HAP (grupo 1) foram os mais frequentes, sendo 29 casos (70,7%) (Tabela 5). Os diagnósticos clínicos mais comuns foram HAP idiopática em 18 pacientes (43,9%), HAP associada a colagenose em 7 pacientes (17,1%), hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (CTEPH) em 5 pacientes (12,2%) e HAP associado a cardiopatia congênita em 4 casos (9,7%) (Tabela 5).

Tabela 5 - Características epidemiológicas e clínicas da população estudada.

	N	%		
Pacientes (total)	41	100,0		
Sexo feminino	37	90,2		
	Média	DP	Limites	Mediana
Idade (anos)	44,0	16,4	16,0-77,0	41,0
Peso corporal (Kg)	64,5	16,8	35,9-102,0	62,5
Altura corporal (cm)	157,6	8,1	145,0-177,0	158,0
Superfície corporal (cm ²)	163,4	20,3	127,5-204,0	160,0
Hemoglobina (g/dL)	13,9	2,1	9,2-19,4	13,8
CLASSE FUNCIONAL WHO/NYHA ¹				
	N	%		
I	0	0,0		
II	10	24,4		
III	22	53,6		
IV	9	22,0		
RISCO (mortalidade estimada para 1 ano) ²				
	N	%		
Baixo (< 5%)	3	7,3		
Intermediário (5 – 10%)	26	63,4		
Alto (> 10%)	12	29,3		
CLASSIFICAÇÃO DA HPprecapilar ³				
	N	%		
Grupo 1 (HAP)	29	70,7		
Grupo 3 (Doença pulmonar e/ou hipóxia)	6	14,6		
Grupo 4 (CTEPH)	5	12,2		
Grupo 5 (mecanismo incerto)	1	2,5		

Tabela 5 - Características epidemiológicas e clínicas da população estudada. (Continuação)

ETIOLOGIA DA HPprecapilar		
	N	%
Grupo 1: Idiopática	18	43,9
Grupo 1: Colagenose ‡	7	17,1
Grupo 1: Síndrome de Eisenmenger	4	9,7
Grupo 3: DPOC	2	4,9
Grupo 3: DIP	2	4,9
Grupo 3: SAHOS	2	4,9
Grupo 4: CTEPH	5	12,2
Grupo 5: Doença de Gaucher	1	2,4
FONTE: o autor, 2021. LEGENDA: DP - desvio padrão HPprecapilar - hipertensão pulmonar pré-capilar HAP - hipertensão arterial pulmonar DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica DIP - doença intersticial pulmonar SAHOS - síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono CTEPH - hipertensão pulmonar tromboembólica crônica 1 - Classe funcional da <i>World Health Organization / New York Heart Association</i> (WHO/NYHA). Fonte: YANCY, C. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. Circulation, Dallas, United States of America, v. 128, n. 16. p. e240-327, 2013. https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829e8776 2 - Fonte: GALIÈ, N. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European Heart Journal, London, United Kingdom, v. 37, p. 067-119, 2016. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317 Parâmetros: sinais clínicos de insuficiência cardíaca direita, progressão dos sintomas, síncope, classe funcional WHO, teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), teste de exercício cardiopulmonar, níveis séricos do peptídeo natriurético cerebral (BNP) ou sua fração NT (NT-proBNP), imagem (ecocardiografia e ressonância magnética nuclear) e hemodinâmica 3 - SIMONNEAU, G. et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. Journal of the American College of Cardiology, New York, United States of America, v. 43, n.12, suppl S, p. S05-S12, 2004. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.037 ‡ - Esclerose sistêmica (6 casos) e lúpus eritematoso sistêmico (1 caso)		

No estudo ecocardiográfico, 26 pacientes (63,4%) apresentavam VDeco acima de 26 mm e 30 pacientes (73,2%) tinham SIVeco até 11 mm (Tabela 6).

As médias de PSAPeco foi de $79,0 \pm 30,4$ mmHg (variação de 36,0 a 156,0 mmHg), do VDeco de $29,5 \pm 7,8$ mm (variação de 15,0 a 46,0 mm), do SIVeco de $9,8 \pm 1,7$ mm (variação de 7,0 a 13,0 mm) e VD/VEeco de $0,7 \pm 0,3$ (variação de 0,3 a 1,6) (Tabela 6).

Tabela 6 - Parâmetros ecocardiográficos da população estudada.

VDeco				
	N	%		
≤ 26 mm	15	36,6		
> 26 mm	26	63,4		
VD/VEeco				
	N	%		
> 0,7	22	53,6		
> 0,8	15	36,6		
> 0,9	10	24,4		
SIVeco				
	N	%		
≤ 11 mm	30	73,2		
> 11 mm	11	26,8		
PARÂMETRO ECOCARDIOGRÁFICO				
	Média	DP	Limites	Mediana
PSAPeco (mmHg)	79,0	30,4	36,0-156,0	74,0
VDeco (mm)	29,5	7,8	15,0-46,0	30,0
SIVeco (mm)	9,8	1,7	7,0-13,0	10,0
AEeco (mm)	37,8	9,8	26,0-80,0	36,0
VEeco (mm)	41,4	6,9	27,0-58,0	41,0
VESeco (mm)	24,9	4,7	14,0-37,0	25,0
VE encurtamento percentual (%)	40,6	7,2	26,3-67,0	39,8
VE fração de ejeção (%)	70,5	7,0	52,0-83,0	71,0
VE massa (g/m²)	79,9	33,4	30,0-113,6	72,5
VD/VEeco	0,7	0,3	0,3-1,6	0,7
FONTE: o autor, 2021.				
LEGENDA: DP - desvio padrão				
VDeco - diâmetro diastólico do ventrículo direito				
SIVeco - espessura do septo interventricular				
AEeco - diâmetro do átrio esquerdo				
VEeco - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo				
VESeco - diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo				
VE - ventrículo esquerdo				
VD/VEeco - razão do diâmetro diastólico dos ventrículos direito e esquerdo				

Na avaliação hemodinâmica encontrou-se médias da PSAP de $84,2 \pm 33,5$ mmHg (variação de 41,0 a 179,0 mmHg), da PMAP de $52,9 \pm 22,8$ mmHg (variação de 27,0 a 115,0 mmHg) e do GTP de $41,0 \pm 23,2$ mmHg (variação de 16,0 a 97,0 mmHg) (Tabela 7). A média do IC foi de $2,6 \pm 1,0$ L/min/m² (variação de 1,1 a 5,5 L/min/m²) (Tabela 7).

Finalmente, as médias da RVP foram de $885,8 \pm 825,1$ dyna (variação de 256,0 a 2984,0 dyna) e do IRVP de $1422,5 \pm 1326,3$ dyna/m² (variação de 408,0 a 5544,0 dyna/m²) (Tabela 7).

Tabela 7 - Parâmetros hemodinâmicos da população estudada.

PARÂMETROS HEMODINÂMICOS				
	Média	DP	Limites	Mediana
PAD (mmHg)	9,7	6,0	1,0-22,0	9,0
PSVD (mmHg)	82,5	31,9	41,0-161,0	75,0
PDVD (mmHg)	3,9	4,0	1,0-23,0	4,0
PSAP (mmHg)	84,2	33,5	41,0-179,0	78,0
PDAP (mmHg)	34,6	18,1	14,0-90,0	29,0
PMAP (mmHg)	52,9	22,8	27,0-115,0	48,0
PWCP (mmHg)	8,1	5,8	3,0-15,0	10,0
GTP (mmHg)	41,0	23,2	16,0-97,0	33,0
PD ₂ VE (mmHg)	8,1	5,2	4,0-15,0	10,0
DC (L/min)	4,2	1,6	1,6-7,9	3,9
IC (L/min/m ²)	2,6	1,0	1,1-5,5	2,7
RVP (dyna)	885,8	825,1	256,0-2984,0	524,0
IRVP (dyna/m ²)	1422,5	1326,3	408,0-5544,0	882,0

FONTE: o autor, 2021.

LEGENDA: DP - desvio padrão
 PAD - pressão média do átrio direito
 PSVD - pressão sistólica do ventrículo direito
 PDVD - pressão diastólica do ventrículo direito
 PSAP - pressão sistólica da artéria pulmonar
 PDAP - pressão diastólica da artéria pulmonar
 PMAP - pressão média da artéria pulmonar
 PWCP - pressão *wedge* do capilar pulmonar
 GTP - gradiente pressórico transpulmonar
 PD₂VE - pressão diastólica final do ventrículo esquerdo
 DC - débito cardíaco
 IC - índice cardíaco
 RVP - resistência vascular pulmonar
 IRVP - índice de resistência vascular pulmonar
 dyna - dynas/s⁻¹/cm⁻⁵
 dyna/m² - dynas/s⁻¹/cm⁻⁵/m²

Como marcadores de morfometria do VD no estudo ecocardiográfico utilizou-se o VDeco, o SIVeco e a VD/VEeco. Na comparação com estes dados fez-se também análise com variável PSApeco devido ao uso tradicional e disseminado entre os médicos.

No estudo do VDeco em grupos categóricos relacionados ao seu tamanho de até 26 mm e superior a 26 mm, observou-se associação significativa com a PSAP (61,4 versus 94,2 mmHg, $p = 0,0044$), a PMAP (38,5 versus 59,4 mmHg, $p = 0,0038$) e o GTP (27,5 versus 47,5 mmHg, $p = 0,0104$) (Tabela 8). Não se observou diferença significativa em relação ao IC, a RVP e o IRVP (Tabela 8).

Tabela 8 - Associação do diâmetro diastólico do ventrículo direito no ecocardiograma (VDeco) com parâmetros hemodinâmicos da população estudada.

	VENTRÍCULO DIREITO (VDeco)		valor <i>p</i> ¹
	≤ 26 mm	> 26 mm	
	MÉDIA± DP	MÉDIA± DP	
PARÂMETRO HEMODINÂMICO			
PSAP (mmHg)	61,4± 17,4	94,2± 35,0	0,0044 ‡
PMAP (mmHg)	38,5± 13,3	59,4± 24,2	0,0038 ‡
GTP (mmHg)	27,5± 12,2	47,5± 25,5	0,0104 ‡
IC (L/min/m²)	2,8± 1,2	2,5± 0,8	0,4352
RVP (dyna)	602,6± 529,9	959,6± 828,1	0,1122
IRVP (dyna/m²)	946,9± 745,4	1579,0± 1423,3	0,0626

FONTE: o autor, 2021.

LEGENDA: DP - desvio padrão

PSAP - pressão sistólica da artéria pulmonar

PMAP - pressão média da artéria pulmonar

GTP - gradiente pressórico transpulmonar

IC - índice cardíaco

RVP - resistência vascular pulmonar

IRVP - índice de resistência vascular pulmonar

dyna - dynas/s⁻¹/cm⁻⁵

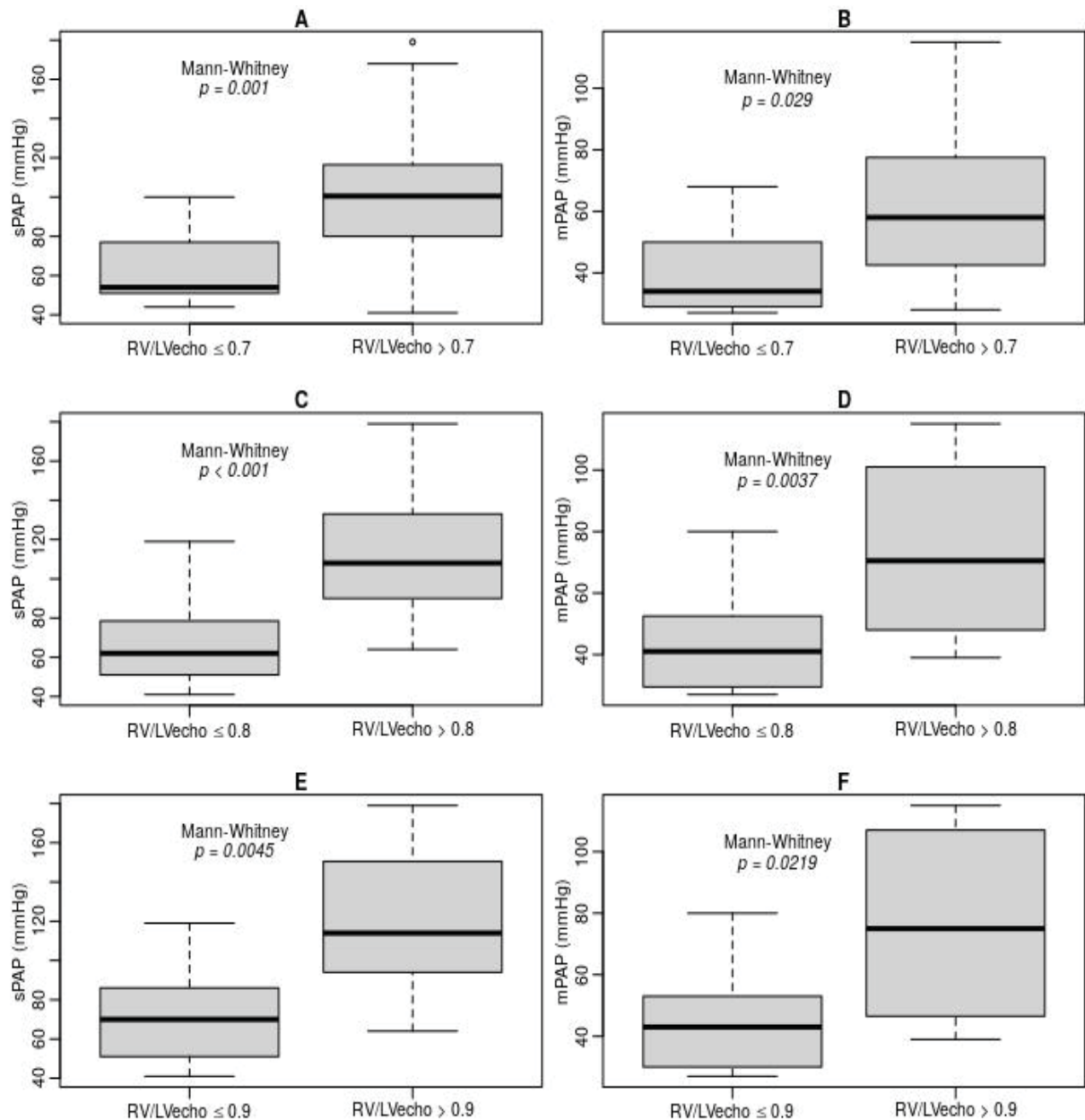
dyna/m² - dynas/s⁻¹/cm⁻⁵/m²

1 - Teste de Mann-Whitney (exceto IC: Teste t de Student)

‡ - Diferença com significância estatística

A razão VD/VEeco de 0,7; 0,8 e 0,9 foram associadas significativamente com a PSAP e PMAP (Figura 14).

Figura 14 - Gráfico *box plot* da associação da razão do diâmetro diastólico dos ventrículos direito e esquerdo no ecocardiograma (VD/VEeco) entre 0,7 e 0,9 com parâmetros hemodinâmicos da população estudada.



FONTE: o autor, 2021.

LEGENDA: RV/LVecho - VD/VEeco

sPAP - pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP)

mPAP - pressão média da artéria pulmonar (PMAP)

$p < 0,05$ - diferença com significância estatística

Em VD/VEeco menor ou igual a 0,7 a PSAP foi $63,5 \pm 17,5$ mmHg e se maior que 0,7 a PSAP foi $101,9 \pm 36,8$ mmHg ($p = 0,001$) (Tabela 9 / Figura 14, A). Quando menor ou igual a 0,8 a PSAP foi $68,0 \pm 21,7$ mmHg e se maior que 0,8 a PSAP foi $114,7 \pm 36,2$ mmHg ($p < 0,001$) (Tabela 9 / Figura 14, C). Se menor ou igual a 0,9 a PSAP foi de $71,7 \pm 23,2$ mmHg e se maior que 0,9 a PSAP foi de $120,9 \pm 41,8$ mmHg ($p = 0,0045$) (Tabela 9 / Figura 14, E).

Em VD/VEeco menor ou igual a 0,7 a PMAP foi $39,5 \pm 12,1$ mmHg e se maior que 0,7 a PMAP foi $64,6 \pm 26,8$ mmHg ($p = 0,029$) (Tabela 9 / Figura 14, B). Quando menor ou igual a 0,8 a PMAP foi $42,6 \pm 14,5$ mmHg e se maior que 0,8 a PMAP foi $72,5 \pm 28,7$ mmHg ($p = 0,0037$) (Tabela 9 / Figura 14, D). Se menor ou igual a 0,9 a PMAP foi de $45,0 \pm 15,6$ mmHg e se maior que 0,9 a PMAP foi de $76,6 \pm 33,4$ mmHg ($p = 0,0219$) (Tabela 9 / Figura 14, F).

Em VD/VEeco maior que 0,7 e maior que 0,8 houve associação com maior GTP (Tabela 9).

Tabela 9 - Associação da razão do diâmetro diastólico dos ventrículos direito e esquerdo no ecocardiograma (VD/VEeco) entre 0,7 e 0,9 com parâmetros hemodinâmicos da população estudada.

VD/VEeco > 0,7	NÃO	SIM	valor p^1
	Média $\pm$ DP	Média $\pm$ DP	
PSAP (mmHg)	63,5 $\pm$ 17,5	101,9 $\pm$ 36,8	0,001 ‡
PMAP (mmHg)	39,5 $\pm$ 12,1	64,6 $\pm$ 26,8	0,0029 ‡
GTP (mmHg)	26,2 $\pm$ 10,3	54,0 $\pm$ 26,0	0,001 ‡
IC (L/min/m ²)	2,8 $\pm$ 1,0	2,5 $\pm$ 1,0	0,4668
RVP (dyna)	479,7 $\pm$ 167,3	1311,4 $\pm$ 1013,6	0,1151
IRVP (dyna/m ²)	793,7 $\pm$ 262,1	2139,8 $\pm$ 1705,6	0,0507
VD/VEeco > 0,8	NÃO	SIM	valor p^1
	Média $\pm$ DP	Média $\pm$ DP	
PSAP (mmHg)	68,0 $\pm$ 21,7	114,7 $\pm$ 36,2	< 0,001 ‡
PMAP (mmHg)	42,6 $\pm$ 14,5	72,5 $\pm$ 28,7	0,0037 ‡
GTP (mmHg)	30,3 $\pm$ 13,7	59,2 $\pm$ 29,1	0,0093 ‡
IC (L/min/m ²)	2,7 $\pm$ 1,0	2,5 $\pm$ 1,0	0,6058
RVP (dyna)	591,8 $\pm$ 425,7	1573,4 $\pm$ 1174,8	0,1677
IRVP (dyna/m ²)	959,3 $\pm$ 607,9	2620,4 $\pm$ 2062,3	0,1009
VD/VEeco > 0,9	SIM	NÃO	valor p^1
	Média $\pm$ DP	Média $\pm$ DP	
PSAP (mmHg)	71,7 $\pm$ 23,2	120,9 $\pm$ 41,8	0,0045 ‡
PMAP (mmHg)	45,0 $\pm$ 15,6	76,6 $\pm$ 33,4	0,0219 ‡
GTP (mmHg)	33,1 $\pm$ 15,7	62,1 $\pm$ 13,7	0,0525
IC (L/min/m ²)	2,7 $\pm$ 1,0	2,4 $\pm$ 1,2	0,5868
RVP (dyna)	587,3 $\pm$ 414,1	1840,0 $\pm$ 1169,0	0,1333
IRVP (dyna/m ²)	958,4 $\pm$ 590,8	3040,0 $\pm$ 2120,6	0,1231

FONTE: o autor, 2021.

LEGENDA: DP - desvio padrão

PSAP - pressão sistólica da artéria pulmonar

PMAP - pressão média da artéria pulmonar

GTP - gradiente pressórico transpulmonar

IC - índice cardíaco

RVP - resistência vascular pulmonar

IRVP - índice de resistência vascular pulmonar

dyna - dynas/s⁻¹/cm⁻⁵

dyna/m² - dynas/s⁻¹/cm⁻⁵/m²

1 - Teste de Mann-Whitney (exceto IC: Teste t de Student)

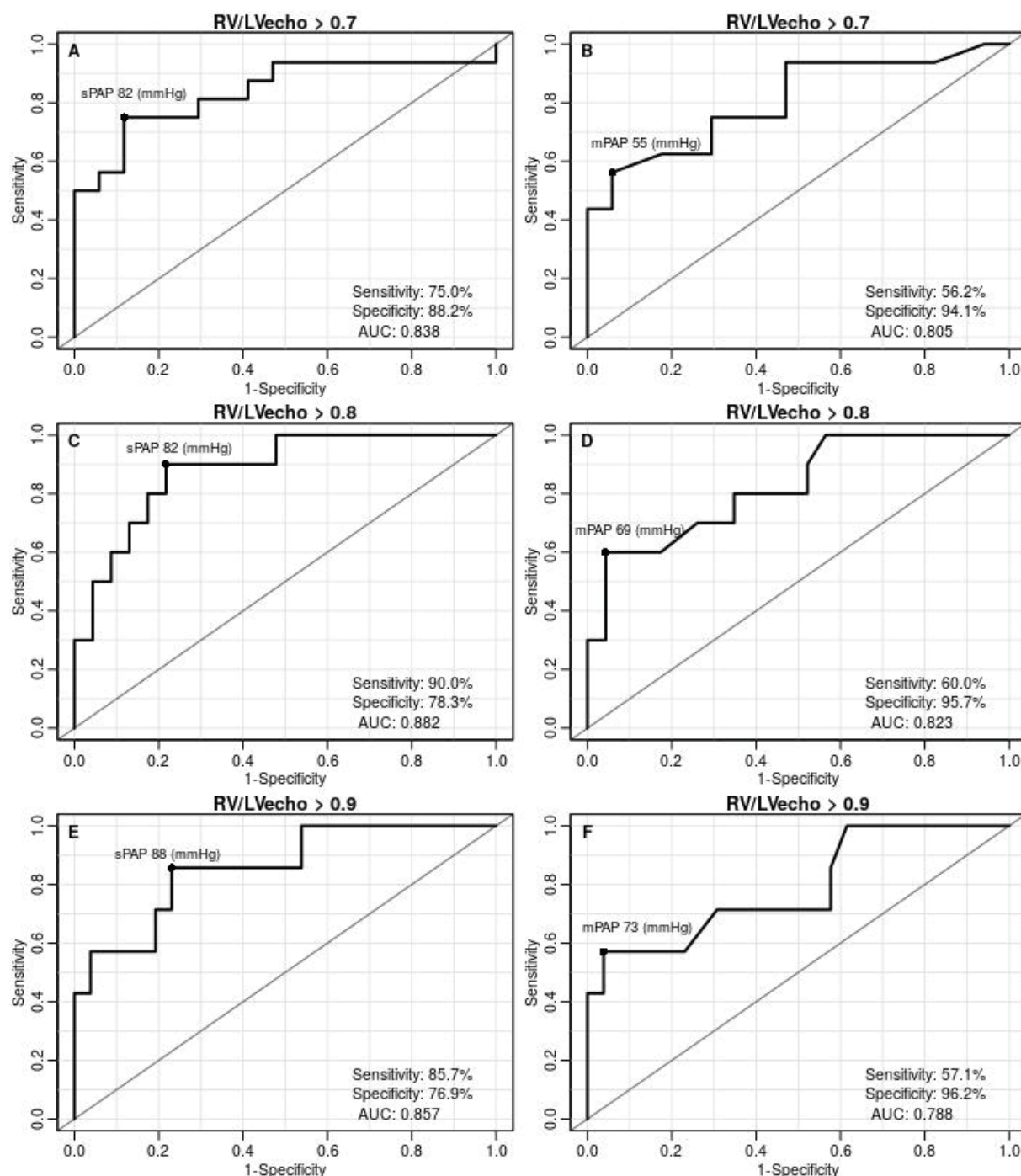
‡ - Diferença com significância estatística

Foram geradas curvas ROC para se identificar a melhor razão VD/VEeco na estimativa da gravidade hemodinâmica da HPprecapilar pela PSAP e PMAP. Em cada curva foram obtidos os pontos de corte de distinção, a sensibilidade, a especificidade e AUC (Figura 15).

A curva ROC de VD/VEeco de 0,7 para PSAP mostrou ponto de corte de 82 mmHg, sensibilidade de 75,0%, especificidade de 88,2% e AUC de 0,838 (Figura 15, A). A curva ROC de VD/VEeco de 0,8 para PSAP mostrou ponto de corte de 82 mmHg, sensibilidade de 90,0%, especificidade de 78,3% e AUC de 0,882 (Figura 15, C). A curva ROC de VD/VEeco de 0,9 para PSAP mostrou ponto de corte de 88 mmHg, sensibilidade de 85,7%, especificidade de 76,9% e AUC de 0,857 (Figura 15, E).

A curva ROC de VD/VEeco de 0,7 para PMAP mostrou ponto de corte de 55 mmHg, sensibilidade de 56,2%, especificidade de 94,1% e AUC de 0,805 (Figura 15, B). A curva ROC de VD/VEeco de 0,8 para PMAP mostrou ponto de corte de 69 mmHg, sensibilidade de 60,0%, especificidade de 95,7% e AUC de 0,823 (Figura 15, D). A curva ROC de VD/VEeco de 0,9 para PMAP mostrou ponto de corte de 73 mmHg, sensibilidade de 57,1%, especificidade de 96,2% e AUC de 0,788 (Figura 15, F).

Figura 15 - Curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) da razão do diâmetro diastólico dos ventrículos direito e esquerdo no ecocardiograma (VD/VEeco) entre 0,7 e 0,9 com parâmetros hemodinâmicos da população estudada.



FONTE: o autor, 2021.

LEGENDA: RV/LVecho - VD/VEeco

sPAP - pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP)

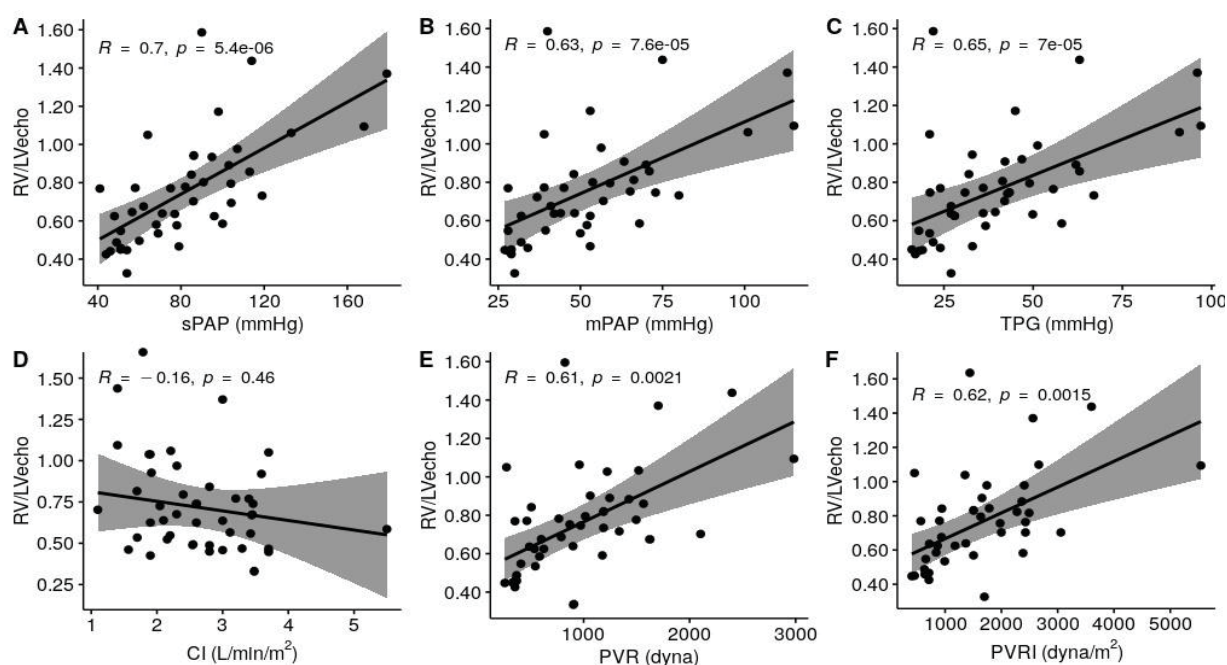
mPAP - pressão média da artéria pulmonar (PMAP)

AUC - area under the curve (área sob a curva)

Estudo estatístico de correlação de Spearman entre VD/VEeco e as variáveis hemodinâmicas demonstrou correlação significativa com a PSAP ($R = 0,7015$, $p < 0,0001$), a PMAP ($R = 0,6332$, $p < 0,0001$), o GTP ($R = 0,6524$, $p < 0,0001$), a RVP ($R = 0,6076$, $p = 0,0021$) e o IRVP ($R = 0,6229$, $p = 0,0015$) (Figura 16). Não houve correlação com o IC ($p = 0,4605$) (Figura 16).

Figura 16 - Correlação de Spearman (R) entre a razão do diâmetro diastólico dos ventrículos direito e esquerdo no ecocardiograma (VD/VEeco) com parâmetros hemodinâmicos da população estudada.

RV/LVecho



FONTE: o autor, 2021.

LEGENDA: RV/LVecho - razão dos ventrículos direito e esquerdo no ecocardiograma (VD/VEeco)

sPAP - pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP)

mPAP - pressão média da artéria pulmonar (PMAP)

TPG - gradiente pressórico transpulmonar (GTP)

CI - índice cardíaco (IC)

PVR - resistência vascular pulmonar (RVP)

PVRI - índice de resistência vascular pulmonar (IRVP)

dyna - dynas.s⁻¹.cm⁻⁵

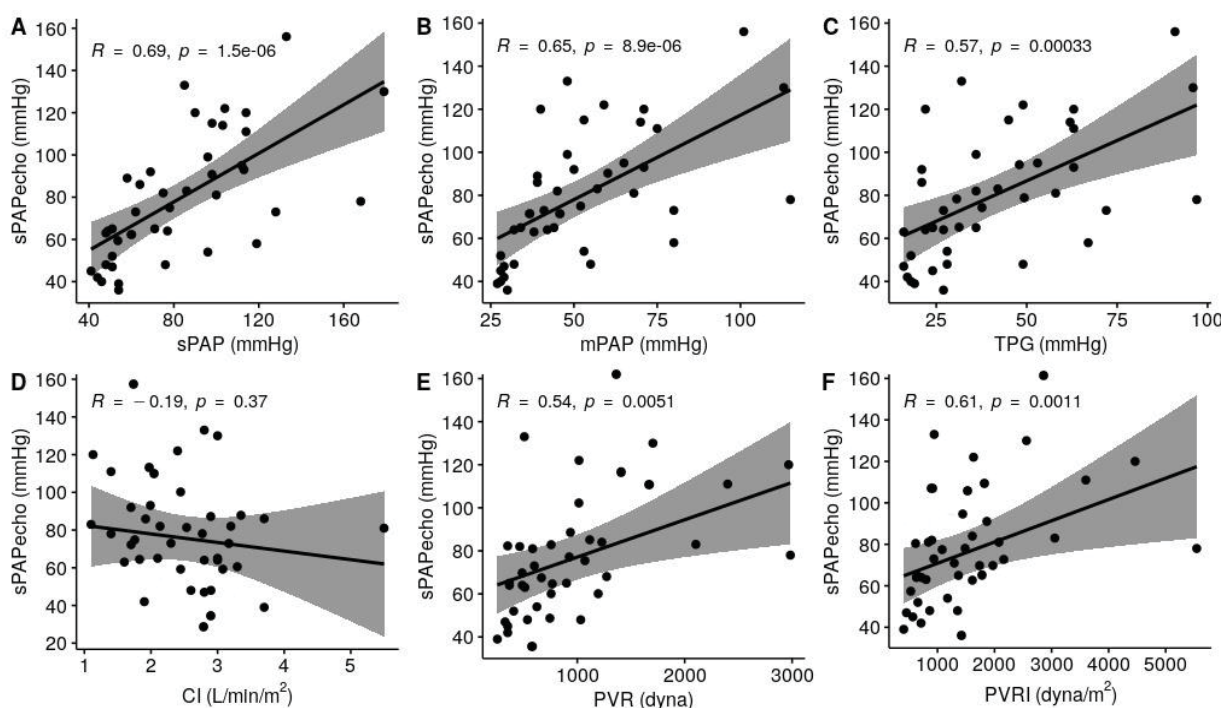
dyna/m² - dynas.s⁻¹.cm⁻⁵/m²

R com $p < 0,05$ - correlação com significância estatística

A mesma correlação de Spearman foi aplicada entre a PSAPeco e os parâmetros hemodinâmicos devido ao uso tradicional pelos médicos e para comparação com os resultados da correlação com VD/VEeco. Houve correlação significativa com a PSAP ($R = 0,6915$, $p < 0,0001$), a PMAP ($R = 0,6529$, $p < 0,0001$), o GTP ($R = 0,5654$, $p = 0,0003$), a RVP ($R = 0,5424$, $p = 0,0050$) e o IRVP ($R = 0,6120$, $p = 0,0011$) (Figura 17). Não houve correlação com o IC ($p = 0,3737$) (Figura 17).

Figura 17 - Correlação de Spearman (R) entre a pressão sistólica da artéria pulmonar no ecocardiograma (PSAPeco) com parâmetros hemodinâmicos da população estudada.

sPAPEcho



FONTE: o autor, 2021.

LEGENDA: sPAPEcho: pressão sistólica da artéria pulmonar no ecocardiograma (PSAPeco)

sPAP - pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP)

mPAP - pressão média da artéria pulmonar (PMAP)

TPG - gradiente pressórico transpulmonar (GTP)

CI - índice cardíaco (IC)

PVR - resistência vascular pulmonar (RVP)

PVRI - índice de resistência vascular pulmonar (IRVP)

dyna - dynas.s⁻¹.cm⁻⁵

dyna/m² - dynas.s⁻¹.cm⁻⁵/m²

R com $p < 0,05$ - correlação com significância estatística

A Tabela 10 mostra a comparação dos coeficientes de correlação de Spearman (R) entre as variáveis ecocardiográficas VD/VEeco e PSAPeco com as variáveis hemodinâmicas PSAP, PMAP, GTP, RVP e IRVP.

Tabela 10 - Correlações de Spearman (R) entre a razão do diâmetro diastólico dos ventrículos direito e esquerdo no ecocardiograma (VD/VEeco) e a pressão sistólica da artéria pulmonar no ecocardiograma (PSAPeco) com parâmetros hemodinâmicos da população estudada.

	VD/VEeco		PSAPeco	
	R*	valor <i>p</i>	R*	valor <i>p</i> ¹
PARÂMETRO HEMODINÂMICO				
PSAP (mmHg)	0,7015	< 0,0001 ‡	0,6915	< 0,0001 ‡
PMAP (mmHg)	0,6332	< 0,0001 ‡	0,6529	< 0,0001 ‡
GTP (mmHg)**	0,6524	< 0,0001 ‡	0,5654	0,0003 ‡
IC (L/min/m ²)		0,4605		0,3737
RVP (dyna)	0,6076	0,0021 ‡	0,5424	0,0050 ‡
IRVP (dyna/m ²)	0,6229	0,0014 ‡	0,6120	0,0011 ‡

FONTE: o autor, 2021.

LEGENDA: VD/VEeco - razão dos ventrículos direito e esquerdo no ecocardiograma

PSAPeco - pressão sistólica da artéria pulmonar no ecocardiograma

PSAP - pressão sistólica da artéria pulmonar

PMAP - pressão média da artéria pulmonar

GTP - gradiente pressórico transpulmonar

IC - índice cardíaco

RVP - resistência vascular pulmonar

IRVP - índice de resistência vascular pulmonar

dyna - dynas/s⁻¹/cm⁻⁵

dyna/m² - dynas/s⁻¹/cm⁻⁵/m²

1 - Teste de Mann-Whitney (exceto IC: Teste t de Student)

‡ - Diferença com significância estatística

Em relação ao SIVeco para grupos categóricos de até 11 mm e superior a 11 mm, houve associação negativa significativa com o IC (2,9 versus 2,1 L/min/m², $p = 0,0136$) (Tabela 11). Não houve significância estatística para PSAP, PMAP, GTP, RVP e IRVP (Tabela 11).

Tabela 11 - Associação da espessura do septo interventricular no ecocardiograma (SIVeco) com parâmetros hemodinâmicos da população estudada.

	SEPTO INTERVENTRICULAR (SIVeco)		
	≤ 11 mm	> 11 mm	valor <i>p</i> ¹
	MÉDIA± DP	MÉDIA± DP	
PARÂMETRO HEMODINÂMICO			
PSAP (mmHg)	82,0± 32,9	79,7± 36,0	0,5961
PMAP (mmHg)	51,1± 23,1	51,8± 23,8	0,8183
GTP (mmHg)	40,2± 22,8	36,0± 25,2	0,5446
IC (L/min/m²)	2,9± 1,0	2,1± 0,6	0,0136 ‡
RVP (dyna)	749,8± 664,6	914,5± 869,8	0,2810
IRVP (dyna/m²)	1172,8± 965,6	1573,0± 1628,5	0,2438

FONTE: o autor, 2021.

LEGENDA: DP - desvio padrão

PSAP - pressão sistólica da artéria pulmonar

PMAP - pressão média da artéria pulmonar

GTP - gradiente pressórico transpulmonar

IC - índice cardíaco

RVP - resistência vascular pulmonar

IRVP - índice de resistência vascular pulmonar

dyna - dynas/s⁻¹/cm⁻⁵

dyna/m² - dynas/s⁻¹/cm⁻⁵/m²

1 - Teste de Mann-Whitney (exceto IC: Teste t de Student)

‡ - Diferença com significância estatística

9. ARTIGO

RATIO OF THE RIGHT TO LEFT VENTRICLES (RV/LV) ON ECHOCARDIOGRAM AS A PREDICTOR OF HEMODYNAMIC SEVERITY OF PRECAPILLARY PULMONARY HYPERTENSION

RAZÃO DOS VENTRÍCULOS DIREITO E ESQUERDO (VD/VE) NO ECHOCARDIOGRAMA É PREDITOR DA GRAVIDADE HEMODINÂMICA DA HIPERTENSÃO PULMONAR PRÉ-CAPILAR

RELACIÓN DE LOS VENTRÍCULOS DERECHO E IZQUIERDO (VD/VI) EN EL ECHOCARDIOGRAMA COMO PREDICTOR DE LA SEVERIDAD HEMODINÂMICA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR PRECAPILAR

Authors:

João Adriano de Barros^a, Giulia Sant'Ana^a, Guilherme Martins^a, Larissa Madlum^a,
Cleidimara Scremin^a, Ricardo Petterle^b, Dante Escuissato^c, Emilton Lima^a

^a Federal University of Paraná, Department of Internal Medicine, Cardiology and Pneumology Unit, Curitiba – Brazil

^b Federal University of Paraná, Department of Integrative Medicine, Curitiba – Brazil.

^c Federal University of Paraná, Department of Internal Medicine, Radiology Unit, Curitiba – Brazil.

Corresponding author:

João Adriano de Barros
General Carneiro Street, 180 (10th floor), Curitiba, Brazil. ZIP Code 80060-150.
Telephone: +55 41 3360-1840, +55 41 99922-7123
Email: vianadebarros@uol.com.br

RATIO OF THE RIGHT TO LEFT VENTRICLES (RV/LV) ON ECHOCARDIOGRAM AS A PREDICTOR OF HEMODYNAMIC SEVERITY OF PRECAPILLARY PULMONARY HYPERTENSION

ABSTRACT¹

¹ AUC	Area under the curve
BNP	Brain natriuretic peptide
CI	hemodynamic cardiac index
CO	hemodynamic cardiac output
CTEPH	Chronic thromboembolic pulmonary hypertension
dyna	$\text{dynas.s}^{-1}.\text{cm}^{-5}$
dyna/m ²	$\text{dynas.s}^{-1}.\text{cm}^{-5}/\text{m}^2$
IVSecho	Echocardiography thickness of the interventricle septum
LV	Left ventricle
mPAP	Pulmonary artery mean pressure
PAH	Pulmonary arterial hypertension
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure
PH	Pulmonary hypertension
PHprecapillary	Precapillary pulmonary hypertension
PVR	Pulmonary vascular resistance
PVRI	Pulmonary vascular resistance index
6MWT	six-minute walk test
sPAP	Pulmonary artery systolic pressure
sPAPecho	Echocardiography pulmonary artery systolic pressure
ROC	Receiver operating characteristic
RV/LVecho	Echocardiography diastolic diameter right to left ventricles ratio
RVecho	Echocardiography diastolic diameter of the right ventricle
TPG	Transpulmonary pressure gradient

Background and objectives: Patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) require risk assessments for prognosis and appropriate therapy. These assessments need to be improved by incorporating clinical and laboratory data such as the analysis of the right ventricle. We aim to establish echocardiographic morphometric data of the right ventricle and its relationship with the left ventricle, to estimate the hemodynamic severity of precapillary pulmonary hypertension (PHprecapillary).

Methods: This cohort, prospective, observational, and cross-sectional study included 41 consecutive patients with PHprecapillary using echocardiographic study and cardiac catheterization.

Results: Patients' mean age was 44.0 ± 16.4 years, and 37 were women (90.2%). Idiopathic PAH was diagnosed in 18 patients (43.9%). The World Health Organization/New York Association functional class was III or IV in 31 patients (75.6%). The ratio of the right to left ventricles (RV/LV) echocardiographic diastolic diameters was associated with pulmonary arterial pressures in cardiac catheterization, with the best cutoff per receiver operating characteristic curve being 0.8 for systolic pressure (sensitivity 90.0%, specificity 78.3%, area under the curve [AUC] 0.882) and mean pressure (sensitivity 60.0%, specificity 95.7%, AUC 0.823). Spearman's correlation (R) of RV/LV echocardiographic ratio and the hemodynamic variables was significant for systolic pressure ($R=0.7015$, $p<0.0001$), mean pressure ($R=0.6332$, $p<0.0001$), transpulmonary pressure gradient ($R=0.6524$, $p<0.0001$), pulmonary vascular resistance ($R=0.6076$, $p=0.0021$), and pulmonary vascular resistance index ($R=0.6229$, $p=0.0014$).

Conclusion: The ratio of RV/LV echocardiographic diastolic diameters contribute to the estimates the hemodynamic severity of precapillary pulmonary hypertension. The best cutoff for this assessment was RV/LV of 0.8.

KEYWORDS

Pulmonary hypertension, echocardiography, right ventricle, cardiac catheterization, hemodynamics.

RESUMO

Introdução e objetivo: As avaliações de risco em portadores de hipertensão arterial pulmonar são necessárias para definição de prognóstico e conduta terapêutica. Elas necessitam ser aprimoradas incorporando dados clínicos e laboratoriais como a análise do ventrículo direito, estrutura relacionada com a gravidade desta doença. O objetivo do estudo é estabelecer dados morfométricos ecocardiográficos do ventrículo direito, como a sua relação com o ventrículo esquerdo, na estimativa da gravidade hemodinâmica da hipertensão pulmonar pré-capilar.

Métodos: Estudo tipo coorte, prospectivo, observacional e transversal em 41 pacientes consecutivos portadores de hipertensão pulmonar pré-capilar com estudo ecocardiográfico e cateterismo cardíaco.

Resultados: A idade média dos pacientes foi de $44,0 \pm 16,4$ anos e 37 eram mulheres (90,2%). Hipertensão arterial pulmonar idiopática foi diagnosticado em 18 pacientes (43,9%). Em 31 pacientes (75,6%) a classe funcional WHO/NYHA foi III ou IV. A razão dos diâmetros diastólicos ecocardiográficos dos ventrículos direito e esquerdo se associou com as pressões arteriais pulmonares no cateterismo cardíaco, sendo o melhor corte por curva ROC o valor 0,8 para pressão sistólica (sensibilidade 90,0%, especificidade 78,3% e AUC 0,882) e pressão média (sensibilidade 60,0%, especificidade 95,7% e AUC 0,823). Correlação de Spearman (R) da razão ecocardiográfica dos ventrículos direito e esquerdo e as variáveis hemodinâmicas foi significativa com a pressão sistólica ($R = 0,7015$, $p < 0,0001$), pressão média ($R = 0,6332$, $p < 0,0001$), gradiente pressórico transpulmonar ($R = 0,6524$, $p < 0,0001$), resistência vascular pulmonar ($R = 0,6076$, $p = 0,0021$) e índice de resistência vascular pulmonar ($R = 0,6229$, $p = 0,0014$).

Conclusão: A razão ecocardiográfica dos diâmetros diastólicos dos ventrículos direito e esquerdo contribui na estimativa da gravidade hemodinâmica da hipertensão pulmonar pré-capilar. A razão de 0,8 foi o melhor corte para esta avaliação.

DESCRIPTORIOS

Hipertensão pulmonar, ecocardiografia, ventrículo direito, cateterismo cardíaco, hemodinâmica

INTRODUCTION

Pulmonary hypertension (PH) is a common clinical condition with a pathophysiological classification for therapeutic guidance.^{1,2} This classification divides PH into group 1, with pulmonary arterial hypertension (PAH); group 2, with left heart disease; group 3, with chronic lung disease or hypoxia; group 4, with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) and other pulmonary arterial obstructions; and group 5, with ill-defined clinical conditions or multifactorial mechanisms.^{1,2} However, PH has a hemodynamic classification, it being divided into precapillary (PHprecapillary) and postcapillary PH, in addition to combined conditions.³ The PHprecapillary is characterized by increased pulmonary vascular resistance (PVR) and pulmonary arterial pressure, but normal pulmonary capillary pressure. In postcapillary PH, pulmonary arterial and capillary pressures are increased, but PVR is normal.³ When the classifications are added together, PHprecapillary corresponds to groups 1, 3, 4, and 5, while postcapillary PH corresponds to group 2.³

Echocardiography is a screening examination to diagnose PH confirmed by right cardiac catheterization.² In PAH cases, the concept of severity is important, as treatment recommendations are based on the patient's risk obtained from clinical, laboratory, and hemodynamic data.⁴

Echocardiogram data are rarely referred to in risk estimates. Further, pericardial effusion and right atrium enlargement are late findings. The right ventricle (RV), the heart chamber directly affected by PH, is rarely mentioned in severity classifications, and echocardiography easily provides data about the same. However, there is no gold standard for evaluating the RV in echocardiographic studies.⁵ In PH, the echocardiographic anatomical behavior of the RV is usually not considered by the attending physician, with reliable and constant data being missed, especially when compared to the tricuspid valve regurgitation velocity.

The objective of the study is to establish RV echocardiographic morphometric data to estimate the hemodynamic severity of PHprecapillary in cardiac catheterization, improve its interpretation by valuing unusual objective data, and to avoid the analysis of parameters with significant variability between examiners. It is also noteworthy that the echocardiogram is non-invasive, presents no risks, and has widespread clinical use and a relatively low cost.

MATERIAL AND METHODS

This is a cohort, prospective, observational, and cross-sectional study approved by the Human Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas Complex of the Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil (CHC-UFPR) and was registered under number 2015019289. All study participants were aware of the research and agreed to participate by signing an informed consent form. They participated in the elaboration of recruitment strategies with an explanation of the procedures they would undergo. All the results were presented individually, with information on the influence on their treatment.

The study included consecutive patients with a presumptive diagnosis of PH referred to the CHC-UFPR Laboratory of Hemodynamics. All patients came from the Pulmonary Hypertension Outpatient Clinic of CHC-UFPR. The indication for catheterization was based on the following three criteria: clinical condition compatible with a diagnosis of PH, echocardiogram showing pulmonary artery systolic pressure (sPA_{Pecho}) ≥ 36 mmHg, and high clinical probability of PH_{precapillary} (groups 1, 3, 4, and 5).⁶ This study included no patients with advanced PH due to classic signs of echocardiographic severity: presence of pericardial effusion, tricuspid valve insufficiency (reflux), and enlarged right atrium (volume above 26.3 mL/m² for women and 32.4 mL/m² for men in the Brazilian population).^{7,8}

The procedures were conducted between July 2017 and 2018. A total of 70 patients were referred and 41 (58.6%) of these were included after meeting the hemodynamic criteria of PH_{precapillary} during right cardiac catheterization at rest: pulmonary artery mean pressure (mPAP) ≥ 25 mmHg, PVR ≥ 240 dynas.s⁻¹.cm⁻⁵ (dyna) (3 Wood Units), and pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) ≤ 15 mmHg.^{2,3} Twenty-nine patients were excluded for presenting isolated or combined postcapillary PH (PCWP > 15 mmHg) (11 patients) or for not confirming the clinical diagnosis of PH (normal hemodynamic study) (18 patients).^{2,3} Of the patients with normal hemodynamic study, two had an mPAP of 21 mmHg and PVR < 240 dyna, and the others had mPAP ≤ 20 mmHg. All patients underwent standardized clinical evaluation with blood tests, chest imaging, pulmonary function tests, and six-minute walk test (6MWT).

Transthoracic echocardiography was performed according to the recommendations of the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.⁸ The sPA_{Pecho} was calculated by the tricuspid valve regurgitation velocity and the use of the simplified Bernoulli equation in mmHg. The sizes of the cardiac structures were obtained in a parasternal longitudinal window in mm, by evaluating the mean diastolic diameter of the RV (RV_{echo}), interventricular septal thickness (IVS_{echo}), left atrial diameter (LA_{echo}),

diastolic diameter of the left ventricle (LVEcho), and systolic diameter of the left ventricle (sLVEcho). Left ventricle (LV) fractional shortening, LV ejection fraction calculated using Simpson's modified formula, and LV mass in grams per square meter of body surface (g/m^2) were also obtained. Finally, the ratio of the mean diastolic diameters of the right and left ventricles (RV/LVEcho) was calculated. Patients were divided as RVEcho (26 mm), RV/LVEcho (0.7, 0.8, and 0.9), and IVSecho (11 mm).

The hemodynamic study included simultaneous right and left cardiac catheterization by femoral vein and artery puncture. Blood samples were collected for arterial blood gas analysis (aorta), mixed venous analysis (pulmonary trunk), and hemoglobin index. The right atrial mean pressure (mRAP), right ventricle systolic pressure (sRVP), right ventricle diastolic pressure (dRVP), pulmonary artery systolic pressure (sPAP), pulmonary artery diastolic pressure (dPAP), mPAP, PCWP, transpulmonary pressure gradient (TPG), and left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) were measured in mmHg. The direct Fick principle was used to calculate cardiac output (CO) in L/min, cardiac index (CI) in $\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$, PVR in dyna, and the pulmonary vascular resistance index (PVRI) in dyna/m^2 .

STATISTICAL ANALYSIS

Mean, median, standard deviation, and amplitude (minimum and maximum) were calculated for continuous variables, and absolute (N) and relative frequency (%) were calculated for categorical variables. The Shapiro–Wilk test was used to assess the normality of continuous variables. The variable RV/LVEcho was categorized into 0.7, 0.8, and 0.9 cuts in the generation of the receiver operating characteristic (ROC) curve for cutoff points of the sPAP and mPAP variables.⁹ Sensitivity, specificity, and area under the curve (AUC) were calculated on the ROC curves. The correlation between the continuous echocardiographic variables sPAPEcho and RV/LVEcho and the hemodynamic variables sPAP, mPAP, TPG, CI, PVR, and PVRI was performed using Spearman's correlation coefficient (R). The difference between groups was assessed by Student's t-test when the variables were normal and, if otherwise, it was assessed with the Mann–Whitney test. P-values <0.05 indicated statistical significance. Data analysis was performed using the R statistical software version 4.0.3 (R Core Team, 2020).¹⁰

RESULTS

The studied population consisted of 37 women (90.2%) and 10 men (9.8%), with a mean age of 44.0 ± 16.4 years (Table 1). The World Health Organization/New York Association (WHO/NYHA) functional class III or IV was assigned to 31 patients (75.6%).^{11,12} Patients with PAH (group 1) were the most prevalent, with 29 cases (70.7%). The most common clinical diagnoses were idiopathic PAH in 18 patients (43.9%) (Table 1).

Table 1: Epidemiological and clinical characteristics of the studied population

	N	%	
Patients (total)	41	100.0	
Female gender	37	90.2	
	Mean	SD	Limit
Age (years)	44.0	16.4	16.0-77.0
Body weight (Kg)	64.5	16.8	35.9-102.0
			145.0-
Body height (cm)	157.6	8.1	177.0
			127.5-
Body surface area (cm ²)	163.4	20.3	204.0
Haemoglobin (g/dL)	13.9	2.1	9.2-19.4
WHO/NYHA FUNCTIONAL CLASS*			
	N	%	
I	0	0.0	
II	10	24.4	
III	22	53.6	
IV	9	22.0	
RISK ASSESSMENT (estimated 1-year mortality)**			
	N	%	
Low (< 5%)	3	7.3	
Intermediate (5-10%)	26	63.4	
High (>10%)	12	29.3	
CLASSIFICATION OF PHprecapillary†			
	N	%	
Group 1 (PAH)	29	70.7	
Group 3 (Lung disease and/or hypoxia)	6	14.6	

Group 4 (CTEPH)	5	12.2
Group 5 (uncertain mechanism)	1	2.5

ETIOLOGY OF PHprecapillary

	N	%
Group 1: Idiopathic	18	43.9
Group 1: Collagenosis [‡]	7	17.1
Group 1: Eisenmenger Syndrome	4	9.7
Group 3: COPD	2	4.9
Group 3: ILD	2	4.9
Group 3: OSA	2	4.9
Group 4: CTEPH	5	12.2
Group 5: Gaucher disease	1	2.4

SD: Standard deviation

PHprecapillary: Precapillary pulmonary hypertension

PAH: Pulmonary arterial hypertension

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

ILD: Lung interstitial disease

OSA: Obstructive sleep apnea

CTEPH: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

* World Health Organization / New York Heart Association functional class⁹

** Galiè N, et al. Eur Heart J 2016; 37: 67-119. Parameters: clinical signs of right heart failure, progression of symptoms, syncope, WHO functional class*, six-minute walk test (6MWT), cardiopulmonary exercise testing, brain natriuretic peptide (BNP) or its NT fraction (NT-proBNP) plasma levels, imaging (echocardiography, cardiac magnetic resonance imaging) and haemodynamics²

[†]Simonneau G, et al. J Am Coll Cardiol 2004; 43 (Suppl 1):S5-S12¹

[‡]Scleroderma (6 cases) and Systemic Lupus (1 case)

In the echocardiographic study, 26 patients (63.4%) had RV/LVecho above 0.8. The mean sPAPecho was 79.0 ± 30.4 mmHg, RVecho was 29.5 ± 7.8 mm, IVSecho was 9.8 ± 1.7 mm, and RV/LVecho was 0.7 ± 0.3 (0.3 to 1.6) (Table 2).

Hemodynamic evaluation showed sPAP means of 84.2 ± 33.5 mmHg, mPAP of 52.9 ± 22.8 mmHg, and TPG of 41.0 ± 23.2 mmHg (16.0 to 97.0 mmHg). The mean CI was 2.6 ± 1.0 L/min/m². Finally, the mean PVR was 885.8 ± 825.1 dyna and PVRI was 1422.5 ± 1326.3 dyna/m² (Table 2).

Table 2: Echocardiographic and hemodynamic parameters of the studied population

RVecho				
	N	%		
≤ 26 mm	15	36.6		
> 26 mm	26	63.4		
RV/LVecho				
	N	%		
> 0,7	22	53.6		
> 0,8	15	36.6		
> 0,9	10	24.4		
IVSecho				
	N	%		
≤ 11 mm	30	73.2		
> 11 mm	11	26.8		
ECOCARDIOGRAPHIC PARAMETER				
	Mean	SD	Limit	Median
sPAPecho (mmHg)	79.0	30.4	36.0-156.0	74.0
RVecho (mm)	29.5	7.8	15.0-46.0	30.0
IVSecho (mm)	9.8	1.7	7.0-13.0	10.0
LAecho (mm)	37.8	9.8	26.0-80.0	36.0
LVecho (mm)	41.4	6.9	27.0-58.0	41.0
sLVecho (mm)	24.9	4.7	14.0-37.0	25.0
LV percentage shortening (%)	40.6	7.2	26.3-67.0	39.8
LV ejection fraction (%)	70.5	7.0	52.0-83.0	71.0
LV mass (g/m²)	79.9	33.4	30.0-113.6	72.5
RV/LVecho	0.7	0.3	0.3-1.6	0.7
HEMODYNAMIC PARAMETER				
	Mean	SD	Limit	Median
mRAP (mmHg)	9.7	6.0	1.0-22.0	9.0

sRVP (mmHg)	82.5	31.9	41.0-161.0	75.0
dRVP (mmHg)	3.9	4.0	1.0-23.0	4.0
sPAP (mmHg)	84.2	33.5	41.0-179.0	78.0
dPAP (mmHg)	34.6	18.1	14.0-90.0	29.0
mPAP (mmHg)	52.9	22.8	27.0-115.0	48.0
PCWP (mmHg)	8.1	5.8	3.0-15.0	10.0
TPG (mmHg)	41.0	23.2	16.0-97.0	33.0
LVEDP (mmHg)	8.1	5.2	4.0-15.0	10.0
CO (L/min)	4.2	1.6	1.6-7.9	3.9
CI (L/min/m ²)	2.6	1.0	1.1-5.5	2.7
PVR (dyna)	885.8	825.1	256.0-2984.0	524.0
PVRI (dyna/m ²)	1422.5	1326.3	408.0-5544.0	882.0

sPAEcho = echocardiography pulmonary artery systolic pressure

RVecho = echocardiography diastolic diameter of the right ventricle

IVSecho = echocardiography thickness of the interventricle septum

LAecho = echocardiography diameter of the left atrium

LVEcho = echocardiography diastolic diameter of the left ventricle

sLVEcho = echocardiography systolic diameter of the left ventricle

LV = left ventricle

RV/LVEcho = echocardiography diastolic diameter right to left ventricles ratio

mRAP = right atrial mean pressure

sRVP = right ventricle systolic pressure

dRVP = right ventricle diastolic pressure

sPAP = pulmonary artery systolic pressure

dPAP = pulmonary artery diastolic pressure

mPAP = pulmonary artery mean pressure

PCWP = pulmonary capillary wedge pressure

TPG = transpulmonary pressure gradient

LVEDP = left ventricle end-diastolic pressure

CO = cardiac output

CI = cardiac index

PVR = pulmonary vascular resistance

PVRI = pulmonary vascular resistance index

dyna = dyna.s⁻¹.cm⁻⁵

dyna/m² = dyna.s⁻¹.cm⁻⁵/m²

SD = standard deviation

The RV/LVEcho was used as a marker of echocardiographic RV morphometry indicative of hemodynamic severity of PHprecapillary. RV/LVEcho ratios of 0.7, 0.8, and 0.9 were significantly associated with sPAP and mPAP (Figure 1).

In RD/LV ratios <0.7, the sPAP was 63.5±17.5 mmHg and if ≥0.7, the sPAP was 101.9±36.8 mmHg (p = 0.001) (Figure 1, A). When <0.8, the sPAP was 68.0±21.7 mmHg and if ≥0.8, the

sPAP was 114.7 ± 36.2 mmHg ($p < 0.001$) (Figure 1, C). If < 0.9 , the sPAP was 71.7 ± 23.2 mmHg and if ≥ 0.9 , the sPAP was 120.9 ± 41.8 mmHg ($p = 0.0045$) (Figure 1, E).

In RD/LV ratios < 0.7 , mPAP was 39.5 ± 12.1 mmHg and if ≥ 0.7 , mPAP was 64.6 ± 26.8 mmHg ($p = 0.029$) (Figure 1, B). When < 0.8 , the mPAP was 42.6 ± 14.5 mmHg and if ≥ 0.8 , the mPAP was 72.5 ± 28.7 mmHg ($p = 0.0037$) (Figure 1, D). If < 0.9 , the mPAP was 45.0 ± 15.6 mmHg and if ≥ 0.9 , the mPAP was 76.6 ± 33.4 mmHg ($p = 0.0219$) (Figure 1, F).

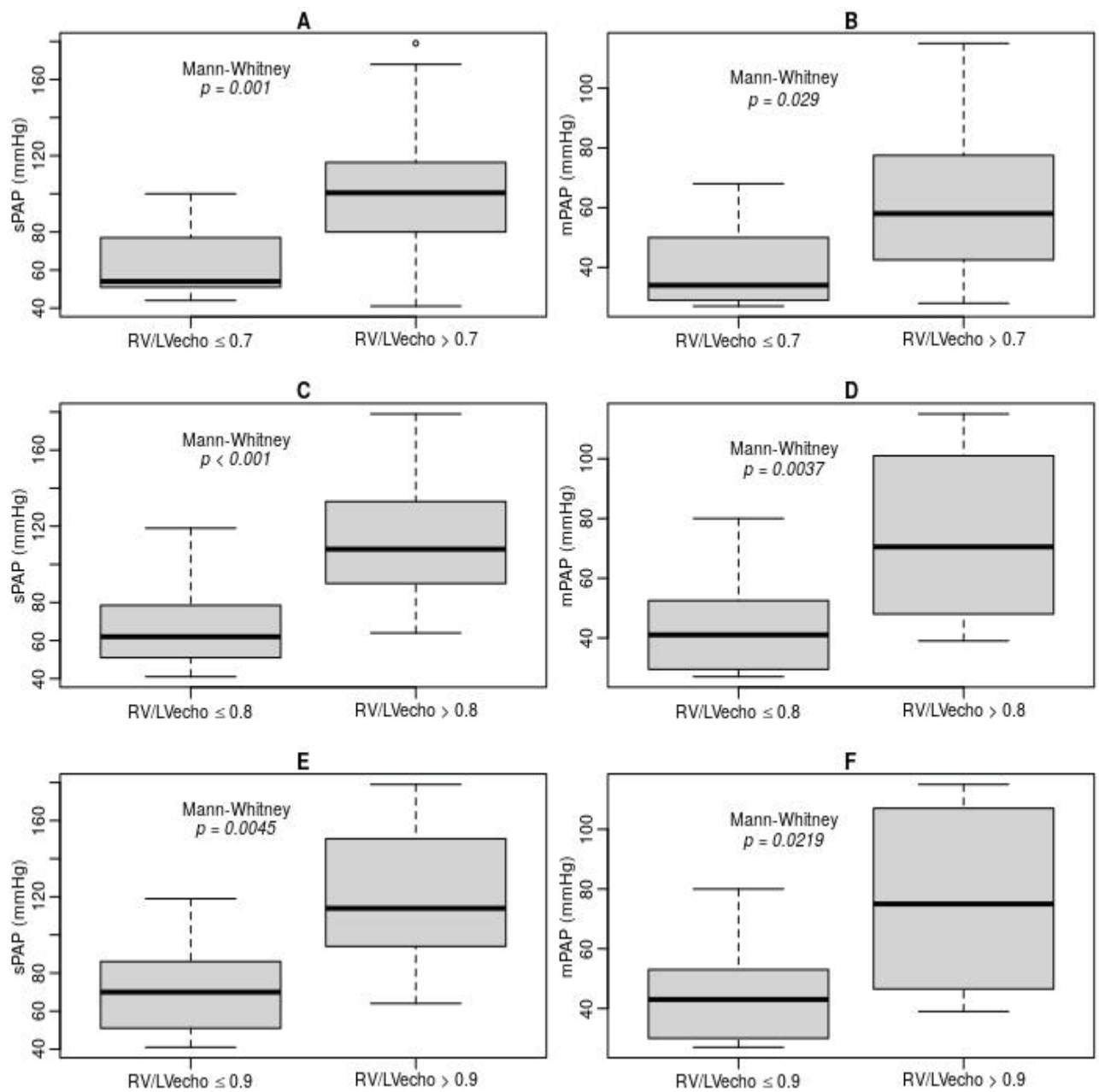


Figure 1: Association of echocardiographic diastolic diameter right to left ventricles ratios (RV/LVecho) between 0.7 and 0.9 with hemodynamic parameters.*

mPAP = pulmonary artery mean pressure

sPAP = pulmonary artery systolic pressure

*Box plot graph A, B, C, D, E and F with $p < 0.05$

The ROC curves were generated to identify the best RV/LV ratio in estimating the hemodynamic severity of PHprecapillary by sPAP and mPAP. The studied RV/LV ratio varied between 0.7 and 1.0. There were no statistical differences between 0.9 and 1.0, since they were practically identical. Cutoff points for distinction, sensitivity, specificity, and AUC were obtained for each curve (Figure 2).

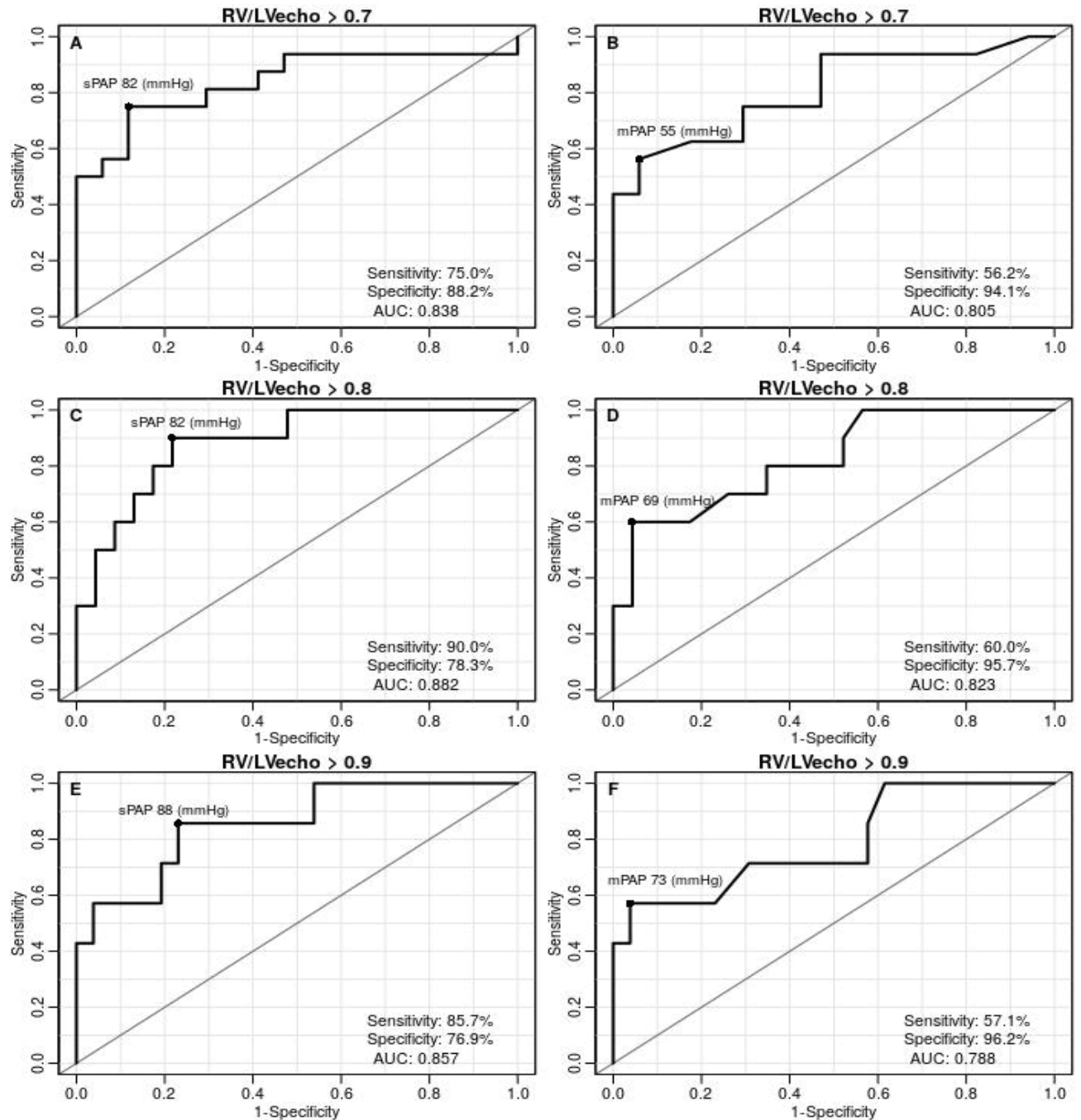


Figure 2: Receiver operating characteristic curves of echocardiographic diastolic diameter right to left ventricles ratios (RV/LVecho) between 0.7 and 0.9 with hemodynamic parameters.

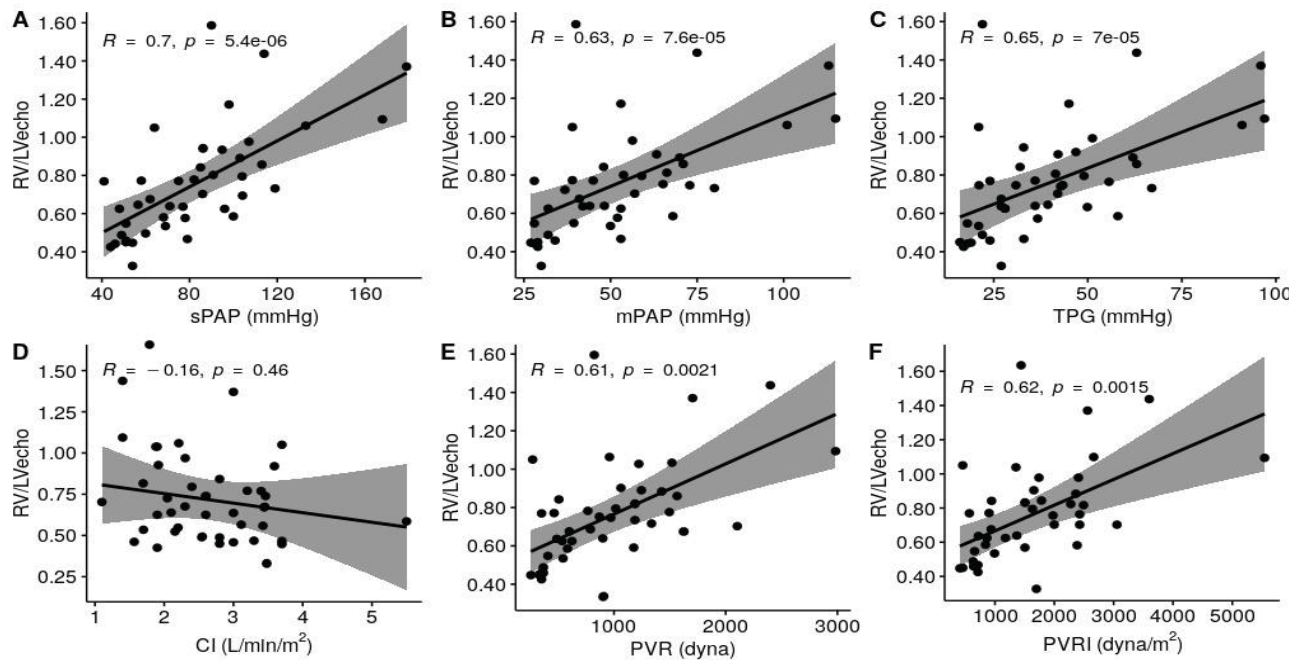
mPAP = pulmonary artery mean pressure
sPAP = pulmonary artery systolic pressure
AUC = area under the curve

Spearman's correlation analysis between RV/LVecho and hemodynamic variables (Figure 3) showed a significant correlation with sPAP ($R=0.7015$, $p<0.0001$), mPAP ($R=0.6332$,

$p < 0.0001$), TPG ($R = 0.6524$, $p < 0.0001$), PVR ($R = 0.6076$, $p = 0.0021$), and PVRI ($R = 0.6229$, $p = 0.0015$) (Figure 2). There was no correlation with the CI ($p = 0.4605$) (Figure 3).

Spearman's correlation was used between sPAEcho and hemodynamic parameters (Figure 3). There was a significant correlation with sPAP ($R = 0.6915$, $p < 0.0001$), mPAP ($R = 0.6529$, $p < 0.0001$), TPG ($R = 0.5654$, $p < 0.0003$), PVR ($R = 0.5424$, $p = 0.0050$), and PVRI ($R = 0.6120$, $p = 0.0011$) (Figure 3). There was no correlation with the CI ($p = 0.3737$) (Figure 3).

RV/LVecho



sPAPecho

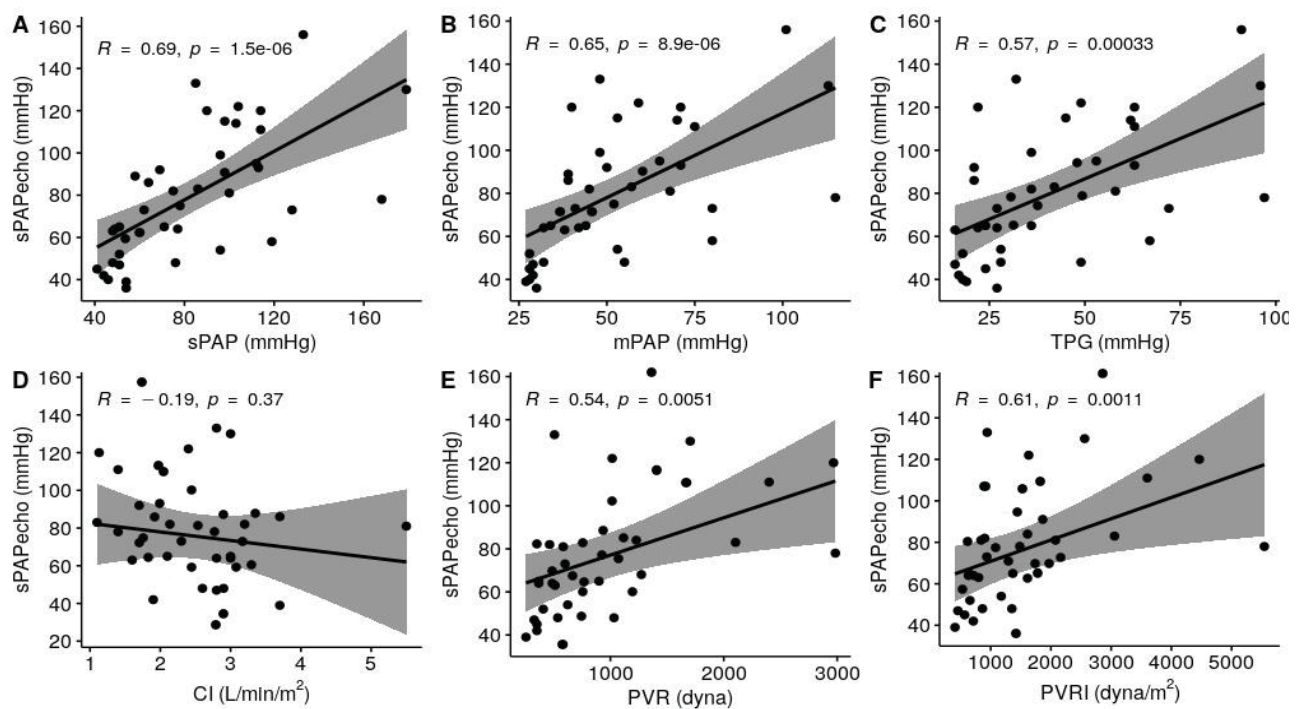


Figure 3: Spearman's correlations (R) between the echocardiographic diastolic diameter right to left ventricles ratios (RV/LVecho) and the echocardiographic pulmonary artery systolic pressure (sPAPecho) with hemodynamic parameters.*

CI = cardiac index

mPAP = pulmonary artery mean pressure

PVR = pulmonary vascular resistance

PVRI = pulmonary vascular resistance index

sPAP = pulmonary artery systolic pressure

TPG = transpulmonary pressure gradient

* R with $p < 0.05$: correlation with statistical significance

DISCUSSION

The PH by definition has the presence of mPAP ≥ 25 mmHg in the hemodynamic study.² There are discussions to consider the diagnosis >20 mmHg, as studies showed that the normal population had a mPAP of 14 mmHg with a standard deviation of 3.3 mmHg and possible to set 20 mmHg as the upper limit of normality.^{3,6} In the present study, of the 70 patients initially evaluated, only two had an sPAEcho of 21 mmHg (2.8%), similar to the already reported value in 2% to 6% of catheterizations performed for PH.³ However, these two patients had normal PVR and their RV/LVecho were 0.5 and 0.6. The mPAP of 25 mmHg obtained in cardiac catheterization corresponded to an approximate sPAEcho measure of 36 mmHg in the echocardiographic study. This measure is criticized for its lack of accuracy, but it is commonly used in clinical practice.^{2,8}

Generally, sPAEcho at rest has no prognostic value and little clinical relevance in therapeutic decisions for patients with PHprecapillary.^{13,14,15} The increased sPAEcho does not necessarily reflect disease progression and its decrease does not mean clinical improvement either.² This is due to the fact that the sPAP is directly proportional to RV CO and its variations can impact sPAEcho measurement, resulting in a conflicting interpretation.

Echocardiography to estimate PH severity needs to be further studied. This has become even more important since the last global guidelines define treatment based on the patient's risk for worse progression and increased morbidity.⁶ Currently, this risk is graded as low, intermediate, and high.^{2,6} Intermediate and high risks demand the association of pulmonary arterial vasodilators of different pharmacological classes, with two or three drugs.⁴ Therefore, risk assessment is crucial in the initial consultations by the clinician with parameters such as signs of right heart failure, progressive worsening of symptoms, syncope, and WHO/NYHA functional class.^{2,11,12} Complementary tests are also used, such as the 6MWT, cardiopulmonary exercise test, serum levels of brain natriuretic peptide (BNP) or its NT fraction (NT-proBNP), in addition to hemodynamic parameters during cardiac catheterization.² The echocardiographic variables cited in the guidelines are the right atrium area and the presence of pericardial

effusion.² These markers are late findings in disease progression, being inadequate due to the current concepts of early diagnosis in less symptomatic patients.⁶ Some services experience isolated parameters in the echocardiographic assessment of severity and in right atrium and/or RV descriptions, intensity of tricuspid valve regurgitation, and RV contractility, which can be determined by RV systolic strain, by RV ejection fraction, by the TEI index (sum of the RV relaxation and isovolumetric contraction times divided by its ejection time), and by the tricuspid annular plane systolic excursion, among many others (TAPSE).^{3,16,17,18,19,20,21}

Although the RV is recognized as a determining factor in exercise capacity and in long-term prognosis in PHprecapillary patients, no data related to it are observed in the current severity assessment guidelines.^{2,4} The RV initially adapts to the increased PVR with hypertrophy and remodeling, and dysfunction will occur when pressure overload is maintained for a prolonged period.^{17,22} RV dilation becomes increasingly significant, leading to volume and pressure overloads, in addition to tricuspid insufficiency. The interventricular septum presents progressive changes, with thickening, straightening, and displacement to the left, compromising LV filling and, consequently, its CO. Increased RV intramural pressure associated with low CO compromises RV coronary perfusion, resulting in a cycle of CO dysfunction and worsening, leading to progressive RV failure with related morbidity and mortality.^{23,24,25,26,27,28} An experimental study in a PHprecapillary model in rats showed RV dilatation and hypertrophy on necropsy, with myofilament fibrosis and destruction in the T-tubules and in the sarcoplasmic reticulum of RV muscle cells under electron microscopy.²⁹ Some studies have analyzed anatomical and other functional parameters of this cardiac chamber, with the clear objective of defining their relationship with PAH severity.^{16,17,18,19,20} Greater attention should be paid to the RV, as it is the cardiac structure most affected by increased PVR, and its constitutional characteristics show RV adaptation and remodeling with increased PAP.²⁸ This adaptation is evident after lung transplantation in PAH patients, with rapid readjustment to the new physiology and significant RV diameter reduction in the postoperative. However, the complex RV geometry means that no isolated echocardiographic variable can adequately describe its degree of impairment and consequent dysfunction.²⁸ Experienced professionals that can interpret several pieces of echocardiographic information often provide better interpretations than the analysis of isolated RV variables.

This study consisted of a typical PAH population, with a predominance of women and mean age of 44 years, due to the higher incidence of idiopathic and associated with collagenosis. The patients were referred by a PH referral outpatient clinic experienced in the indication of right cardiac catheterization. All patients were symptomatic and mostly were in the WHO/NYHA III

functional class, and this functional predominance corroborated most published clinical studies.^{11,12,13,15,18} This functional clinical pattern needs to be changed for an earlier diagnosis, either in class I in at-risk populations or in class II with mild non-disabling symptoms, as it directly interferes in disease progression with appropriate treatment in its early stages.⁶

Most patients had RVEcho >26 mm and the mean IVSecho thickening was of 9.8 mm. These patterns were expected due to the hypothesis of this study, in which the RV began to remodel with dilation and hypertrophy with increased PVR. Progressive RV dilations and continuous interventricular septum thickening are expected changes for the understanding of the pathophysiology of pulmonary vascular diseases.^{22,23,24,26,28} It is noteworthy that this is a group of patients without LV disease, as seen in their diameters, mass, and functional data, showing that interventricular septal changes are due to the RV disease.

Cardiac catheterization confirmed a great variation in the hemodynamic severity of pulmonary vascular disease, strengthening the statistical correlation study.¹⁰ The patients were predominantly in the WHO/NYHA functional class III, and there was a great variation in PVR, noting with reservations a possible association of these functional classes with the hemodynamic severity of PHprecapillary and, thus, highlighting the need to include other non-invasive parameters in the evaluation of these patients.¹²

The RV measurement as a marker of hemodynamic severity was the objective of this study since the RV could be easily measured even with the use of other imaging techniques and on account of reproducibility of results with minor variation between observers, which was 5% in our echocardiography center.

Analyzed by the obtained ROC curves, the best cutoff point was 0.8 for the hemodynamic severity of sPAP, with an AUC of 0.882, and of mPAP, with AUC of 0.823. The sPAP presented the highest sensitivity (90.0%) for hemodynamic severity with RV/LV ratio >0.8 (cutoff of 82 mmHg and AUC of 0.882). The mPAP had highest specificity (95.7%) for hemodynamic severity with RV/LV >0.8 (cutoff of 69 mmHg and AUC of 0.823).

The RV/LVEcho value to be used is still a matter of debate in echocardiography and tomography, with published studies reporting values ranging from 0.8 to 1.2 and its more frequent use in the diagnosis of PH; however, its relationship with hemodynamic severity is not yet clearly defined.^{2,8,30,31} A study demonstrated that a RV/LV ratio of 0.84 or greater was related to the severity of idiopathic PAH and may be an independent predictor of prognosis in these patients.³¹ This ratio is being used in other diagnostic imaging tests, and more rarely as a marker of severity, but we believe that the initial analysis should be echocardiographic, despite the increasing contribution of magnetic resonance imaging of the heart.³² This present study

showed a significant association between RV/LVecho from 0.7 to 0.9 with the hemodynamic variables sPAP and mPAP; however, the most robust distinction cutoff was 0.8.

There was a significant correlation between RV/LVecho and pulmonary pressure and PVR hemodynamic parameters, which can be defined as moderate.¹⁰ This correlation was previously demonstrated and was expected because the increased PVR is the basic mechanism of PHprecapillary, with consequently increased pressures and RV overload.^{31,33} The only variable without correlation was CI, demonstrating that the size of the RV is not directly associated with the preservation of its contractile function when not very dilated. The same correlation study with the sPAPecho measurement was performed for comparison, with better correlations between the RV/LVecho variable and most hemodynamic variables. The RV/LVecho ratio is more robust than the sPAPecho, as it represents more persistent and fixed RV changes due to an increased PVR, values a comparative analysis with the LV, and has no technical influence related to adequate tricuspid valve regurgitation velocity measurements or to the estimation of possible RA pressure on echocardiography.^{2,8}

The limitations of this study are its small sample size, it being a single-center study, and the reduced follow-up time for mortality analysis.

Echocardiographic morphometric RV analysis is an important contribution to severity assessment in a patient with PHprecapillary. The RV/LVecho ratio should be implemented in risk assessment with notions of hemodynamic severity, in addition to the consequent guidance and monitoring of the treatment to be instituted.^{31,34,35,36}

In conclusion, a RV/LVecho >0.8 is associated with higher sPAP and mPAP in the cardiac catheterism. In addition, the RV/LVecho has a significant positive correlation with the hemodynamic severity of sPAP, mPAP, TPG, PVR, and PVRI.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank all the patients involved in this research, the Pulmonary Hypertension Outpatient Clinic, the Echocardiography Laboratory, and the Hemodynamics Laboratory of the CHC-UFPR.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest in this study.

REFERENCES

1. Simonneau G, Galiè N, Rubin L, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12) Suppl S: 5S-12S. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.037>
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery J, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37: 67-119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
3. Simonneau G, Montani D, Celermajer D, Denton C, Gatzoulis M, Krowka M, et al. *Eur Respir J* 2019; 53(1): 1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
4. Galiè N, Channick R, Frantz R, Grünig E, Jing Z, Moiseeva O, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53(1): 1801889. <https://doi.org/10.1183/13993003.01889-2018>
5. Liu J, Fei L, Huang G, Shang X, Liu M, Pei Z, et al. Right ventricle performances with echocardiography and ^{99m}Tc myocardial perfusion imaging in pulmonary arterial hypertension patients. *Exp Bio Med (Maywood)* 2018; 243(9): 754-61. <https://doi.org/10.1177/1535370218775321>
6. Galiè N, McLaughlin V, Rubin L, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53(1): 1802148. <https://doi.org/10.1183/13993003.02148-2018>
7. Forte R, Camarozano A, Carmo D, Fortunato J, Darwich R, Niclewicz J, et al. Análise ecocardiográfica das câmaras direitas segundo sexo e superfície corporal. *Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc.* 2020; 33(1): e000AO32. <https://doi.org/10.5935/2318-8219.20200008>
8. Lang R, Badano L, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16(3): 233-71. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>
9. Unal I. Defining an optimal cut-point value in ROC analysis: an alternative approach. *Computational and Mathematical Methods in Medicine Research* 2017: 3762651. <https://doi.org/10.1155/2017/3762651>
10. R The R project for statistical computing Core Team 2020. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>
11. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey D, Drazner M, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128(16): e240-327. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829e8776>

12. Taichman D, McGoon M, Harhay M, Archer-Chicko C, Sager J, Murugappan M, et al. Wide variation in clinicians' assessment of New York Heart Association/World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84(7): 586-92. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)60747-7](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)60747-7)
13. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(4) :780-8. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02012-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02012-0)
14. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 39: 589-96. <https://doi.org/10.1183/09031936.00092311>
15. McLaughlin V, Sitbon O, Badesch D, Barst R, Black C, Galiè N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 244-9. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00054804>
16. Sachdev A, Villaraga H, Frantz R, McGoon M, Hsiao J, Maalouf J, et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011; 139(6): 1299-309. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2015>
17. Raymond R, Hinderliter A, Willis P, Ralph D, Caldwell E, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(7): 1214-9. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01744-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01744-8)
18. Bustamante-Labarta M, Perrone S, De La Fuente R, Stutzbach P, De La Hoz R, Torino A, et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15(10): 1160-4. <https://doi.org/10.1067/mje.2002.123962>
19. Forfia P, Fisher M, Mathai S, Houston-Harris T, Hemnes A, Borlaug B, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(9): 1034-41. <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-547OC>
20. Kawamukai M, Hashimoto A, Koyama M, Nagano N, Nishida J, Mochizuki A, et al. Risk classification of pulmonary arterial hypertension by echocardiographic combined assessment of pulmonary vascular resistance and right ventricular function. *Heart Vessels* 2019; 34(11): 1789-800. <https://doi.org/10.1007/s00380-019-01429-7>
21. Tei C, Dujardin K, Hodge D, Bailey K, McGoon M, Tajik A, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9(6): 838-47. [https://doi.org/10.1016/S0894-7317\(96\)90476-9](https://doi.org/10.1016/S0894-7317(96)90476-9)
22. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin K, Forfia P, Kawut S, Lumens J, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl): D22-33. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.027>
23. Konstam M, Kiernan M, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur N, et al. Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137(20): e578-e622. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000560>
24. Klima U, Guerrero J, Vlahakes G. Contribution of the interventricular septum to maximal right ventricular function. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14(3): 250-5. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(98\)00179-1](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(98)00179-1)
25. Hemnes A, Humbert M. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension: understanding the roads less travelled. *Eur Respir Rev* 2017; 26(146): 170093. <https://doi.org/10.1183/16000617.0093-2017>

26. Vonk-Noordegraaf A, Galiè N. The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2011; 20(122): 243-53. <https://doi.org/10.1183/09059180.00006511>
27. Ramani G, Chen W, Patel S, Judy J, Ton V. Noinvasive assessment of right ventricular function in patients with pulmonary arterial hypertension and left ventricular assist device. *Curr Cardiol Rep* 2019; 21: 82. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1156-2>
28. Vonk-Noordegraaf A, Chin K, Haddad F, Hassoun P, Hemnes A, Hopkins S, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J* 2019;53(1): 1801900. <https://doi.org/10.1183/13993003.01900-2018>
29. Shults N, Kanovka S, Eyck J, Rybka V, Suzuki Y. Ultrastructural changes of the right ventricular myocytes in pulmonary arterial hypertension. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e011227. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011227>
30. Spruijt O, Bogaard H, Heijmans M, Lely R, van de Veerdonk M, de Man F, et al. Predicting pulmonary hypertension with standard computed tomography pulmonary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015, 31(4): 871-9. <https://doi.org/10.1007/s10554-015-0618-x>
31. Zeng W, Sun Y, Xiong C, Gu Q, He J. Prognostic value of echocardiography right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chin Med J* 2011, 124(11): 1672-7. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2011.11.013>
32. Remy-Jardin M, Ryerson C, Schiebler M, Leung A, Wild J, Hoeper M, et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society. *Eur Respir J* 2021; 57(1): 2004455. <https://doi.org/10.1183/13993003.04455-2020>
33. Chemla D, Castelain V, Hervé P, Lecarpentier Y, Brimiouille S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20: 1314-31. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00068002>
34. Hsu S, Houston B, Tampakakis E, Bacher A, Rhodes P, Mathai S, et al. Right ventricular functional reserve in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2016; 133(24): 2413-22. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022082>
35. Peacock A. Measuring the effects of treatment in patients with PAH: should we image the right ventricle? *Eur Resp J* 2017; 49: 1700805. <https://doi.org/10.1183/13993003.00805-2017>
36. Truong U, Meinel K, Haddad F, Koestenberger M, Carlsen J, Ivy D, et al. Update on noinvasive imaging of right ventricle dysfunction in pulmonary hypertension. *Cardiovasc Diagn Ther* 2020; 10(5): 1604-24. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-272>

10. DISCUSSÃO

A HP é uma condição clínica comum, apresentando vários mecanismos fisiopatológicos que propiciaram uma classificação para orientação terapêutica (SIMONNEAU et al., 2004; GALIÈ et al., 2016). Esta classificação divide a doença em grupo 1 (um) com HAP, o grupo 2 (dois) com doença cardíaca esquerda, o grupo 3 (três) relacionado a doença pulmonar crônica e/ou hipóxia, o grupo 4 (quatro) devido a tromboembolismo pulmonar crônico e outras obstruções arteriais pulmonares e o grupo 5 (cinco) com situações clínicas mal definidas e/ou mecanismos multifatoriais (SIMONNEAU et al., 2004; GALIÈ et al., 2016).

No entanto a HP tem outra classificação determinada no estudo hemodinâmico, onde é dividida HPprecapilar e HP pós-capilar, além de situações combinadas (SIMONNEAU et al., 2019). A HPprecapilar tem como característica o aumento da resistência e pressões arteriais pulmonares, porém com pressão capilar pulmonar normal. Na pós-capilar as pressões arteriais e capilar pulmonar estão elevadas, mas a resistência está normal (SIMONNEAU et al., 2019).

Ao se unir as duas classificações citadas temos como HPprecapilar os grupos 1, 3, 4 e 5. Apenas o grupo 2 se refere a pós-capilar, além de algumas doenças do grupo 5 (SIMONNEAU et al., 2019).

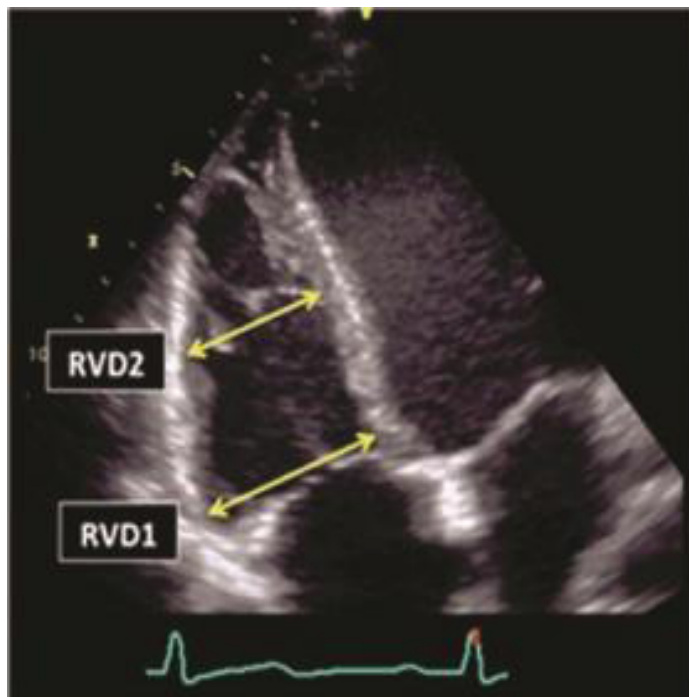
A ecocardiografia é o exame de triagem para o diagnóstico de HP, com a necessidade de confirmação pelo cateterismo cardíaco (GALIÈ et al., 2016). No entanto, outras informações podem ser obtidas no ecocardiograma, auxiliando na estimativa de gravidade do quadro hipertensivo. Esta avaliação é fundamental, pois fornece noções de prognóstico e apoiará o tratamento e o acompanhamento a sua resposta nas consultas posteriores.

Nos casos de HAP o conceito da gravidade é importante. As recomendações de tratamento com até três vasodilatadores associados estão baseadas no risco, mensurado pelos sinais de gravidade do quadro (GALIÈ et al., 2019a). Habitualmente para esta análise se utilizam dados do quadro clínico onde se destaca o grau de dispneia, exames complementares como TC6M e dosagem do BNP, além de parâmetros hemodinâmicos obtidos no cateterismo cardíaco (GALIÈ et al., 2019a).

Os dados do ecocardiograma são pouco referidos nas estimativas de risco. Alguns marcadores como derrame pericárdico são tardios. O VD, câmara cardíaca diretamente vulnerável e agredida pela HP é pouco utilizada nas classificações de gravidade, sendo que o estudo ecocardiográfico facilmente fornece dados sobre ele, em particular, suas dimensões (Figura 18). No entanto, não há até o momento nenhum padrão ouro na avaliação anatômica e funcional do VD no ecocardiograma (LIU et al., 2018). As medidas do VD na ecocardiografia

não são consideradas nos algoritmos de gravidade da HP pelo médico assistente, se perdendo um dado fidedigno e constante.

Figura 18 - Recomendações da avaliação ecocardiográfica do tamanho do ventrículo direito (VD).



MÉTODOS RECOMENDADOS

- RDV1: Dimensão linear do VD, sendo a dimensão transversal máxima no terço basal da via de entrada do VD ao final da diástole em janela para VD
- RDV2: Dimensão linear do VD, sendo a dimensão transversal no terço médio da via de entrada do VD, aproximadamente no meio entre o diâmetro basal máximo (RDV1) e o ápice ao nível dos músculos papilares, ao final da diástole em janela para VD ¹

VANTAGENS

- Facilmente obtido
- Inúmeras publicações (bem estabelecido na prática médica)

LIMITAÇÕES

- O tamanho do VD pode ser subestimado devido a dilatação do VD
- Dimensões lineares do VD são dependentes do manuseio do transdutor em diferentes janelas do VD (padronização técnica é necessária)

FONTE: LANG, R. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **European Heart Journal – Cardiovascular Imaging** London, United Kingdom, v. 16, n. 3, p. 233-271, 2015. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>

LEGENDA: 1 - Medida utilizada nesta pesquisa.

A HP tem por definição a presença de PMAP igual ou maior que 25 mmHg (GALIÈ et al., 2016). No 6º Simpósio sobre Hipertensão Pulmonar em 2018, recomendou-se que este valor deve ser acima de 20 mmHg, pois estudos demonstraram que na população normal a PMAP é de $14 \pm 3,3$ mmHg e 20 mmHg seria o limite superior da normalidade (SIMONNEAU et al., 2019; GALIÈ et al., 2019b).

A PMAP de 25 mmHg obtida no cateterismo cardíaco corresponde no estudo ecocardiográfico a uma medida aproximada da PSA Pecó de 36 mmHg. Esta medida no ecocardiograma é intensamente criticada pela falta de acurácia, porém comumente utilizada na prática clínica (GALIÈ et al., 2016; LANG et al., 2015).

A PSA Pecó no repouso não tem valor prognóstico e relevância clínica nas decisões terapêuticas para os portadores de HP precapilar (SITBON et al., 2002; NICKEL et al., 2012; MCLAUGHLIN et al., 2005). Uma elevação da PSA Pecó não reflete necessariamente progressão da doença e sua queda também não significa melhora (GALIÈ et al., 2016). Isto decorre do fato que as pressões arteriais pulmonares são diretamente proporcionais a RVP e ao débito cardíaco do VD. As variações do débito do VD podem impactar na medida da PSA Pecó, um débito cardíaco alto pode elevar a PSA Pecó e baixo pode reduzir a PSA Pecó, trazendo conflitos na sua interpretação.

Quando se utiliza a ecocardiografia para estimar gravidade da HP a situação fica mais crítica, fato relevante devido as últimas diretrizes recomendar tratamento baseado em sinais de gravidade que estimam o risco do paciente a um pior prognóstico, podendo ser baixo, intermediário e alto (GALIÈ et al., 2019b).

Riscos intermediário e alto já demandam de início a associação de vasodilatadores arteriais de classes farmacológicas distintas, habitualmente duas drogas para risco intermediário e três para risco alto (GALIÈ et al., 2019a). Desta forma, a avaliação do risco é crucial nas consultas iniciais e se utiliza parâmetros clínicos de gravidade como sinais de insuficiência cardíaca direita, piora progressiva dos sintomas, síncope e classe funcional (GALIÈ et al., 2016; YANCY et al., 2013; TAICHMAN et al., 2009). Também são utilizados testes de exercício, determinação do BNP e sua fração NT-proBNP e dados do cateterismo cardíaco (GALIÈ et al., 2016).

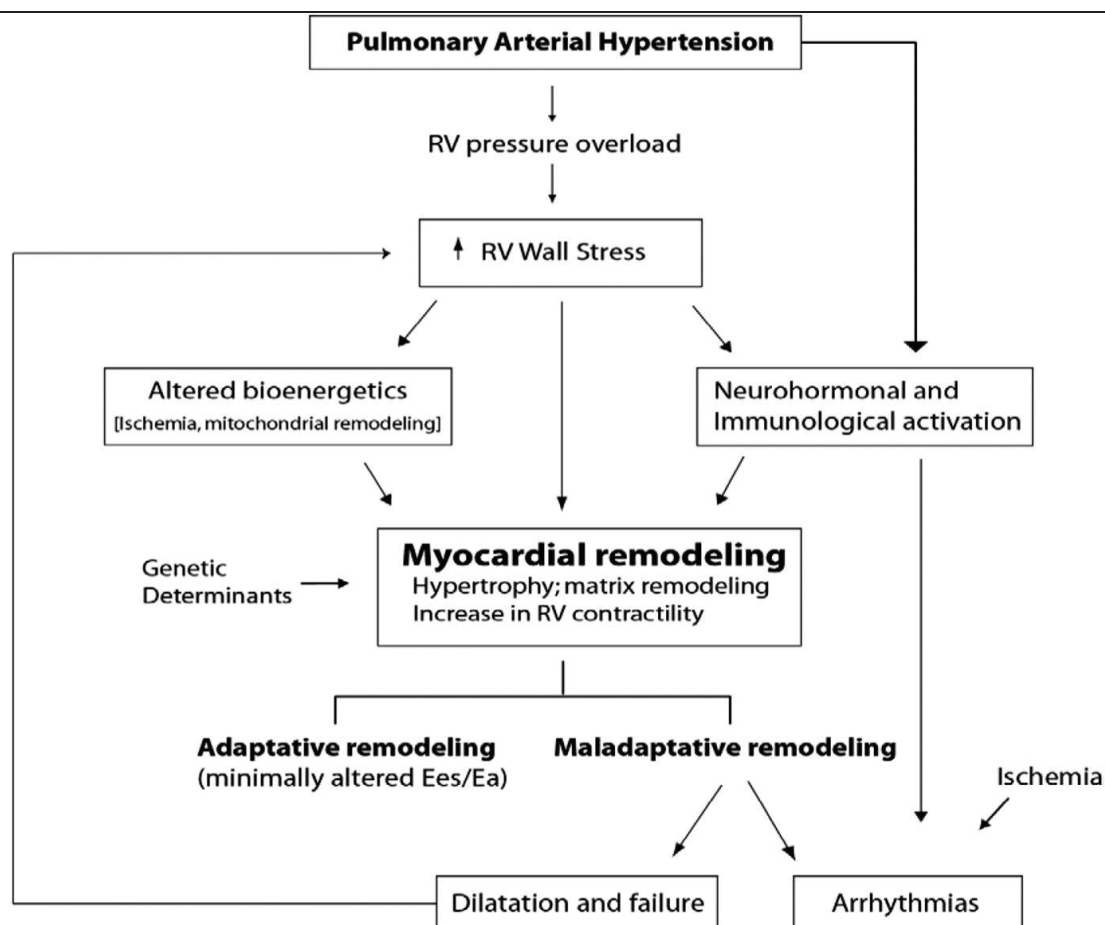
As variáveis ecocardiográficas citadas nas diretrizes de 2015 das *European Society of Cardiology* e *European Respiratory Society* (ESC/ERS) são a área do átrio direito e a presença de derrame pericárdico (GALIÈ et al., 2016). Estes marcadores são evolutivamente tardios e incomuns em classes funcionais baixas, tornando-se inadequados pelos atuais conceitos de diagnóstico precoce em oligossintomáticos (GALIÈ, N et al., 2019b).

Há serviços com experiência em parâmetros isolados na avaliação ecocardiográfica de gravidade, como nas descrições das câmaras cardíacas direitas, na intensidade da regurgitação na valva tricúspide e na contratilidade do VD que pode ser determinada pelo *strain* sistólico e/ou pela sua fração de ejeção, além dos índices TEI (soma dos tempos de relaxamento e contração isovolumétrica do VD dividido pelo seu tempo de ejeção) e TAPSE (excursão sistólica do plano do anel tricúspide) entre tantos outros (SIMONNEAU et al., 2019; SACHDEV et al., 2011; RAYMOND et al., 2002; BUSTAMANTE-LABARTA et al., 2002; FORFIA et al., 2006; KAWAMUKAI et al., 2019; TEI et al., 1996).

Apesar do VD ser reconhecidamente um fator determinante na capacidade de exercício e no prognóstico a longo prazo em portadores de HPprecapilar, a sua análise não é recomendada na avaliação de gravidade nas diretrizes atuais (GALIÈ et al., 2016; GALIÈ et al., 2019a).

O VD se adapta ao aumento da RVP com hipertrofia e remodelamento e a disfunção ocorrerá quando as sobrecargas pressórica e volumétrica são mantidas por tempo prolongado (RAYMOND et al., 2002; VONK-NOORDEGRAAF et al., 2013). A dilatação do VD torna-se cada vez mais pronunciada piorando as sobrecargas e acarretando insuficiência tricúspide. Há alterações progressivas no septo interventricular com espessamento, retificação e deslocamento para esquerda, comprometendo o enchimento do ventrículo esquerdo e consequentemente seu débito cardíaco. Pressão intramural elevada do VD associado ao baixo débito cardíaco esquerdo comprometem a sua perfusão coronariana, gerando ciclo de disfunção isquêmica relativa, agravamento do débito cardíaco e insuficiência progressiva, com morbidade e mortalidade relacionadas (Figura 19) (KONSTAM et al., 2018; KLIMA; GUERRERO; VLAHAKES, 1998; HEMNES; HUMBERT, 2017; VONK-NOORDEGRAAF; GALIÈ, 2011; RAMANI et al., 2019; VONK-NOORDEGRAAF et al., 2019; CHAMPION; MICHELAKIS; HASSOUN, 2009).

Figura 19 - Fisiopatologia da disfunção do ventrículo direito (RV) na hipertensão arterial pulmonar, sustentando a sua morfometria como marcador da progressão com hipertrofia e dilatação.

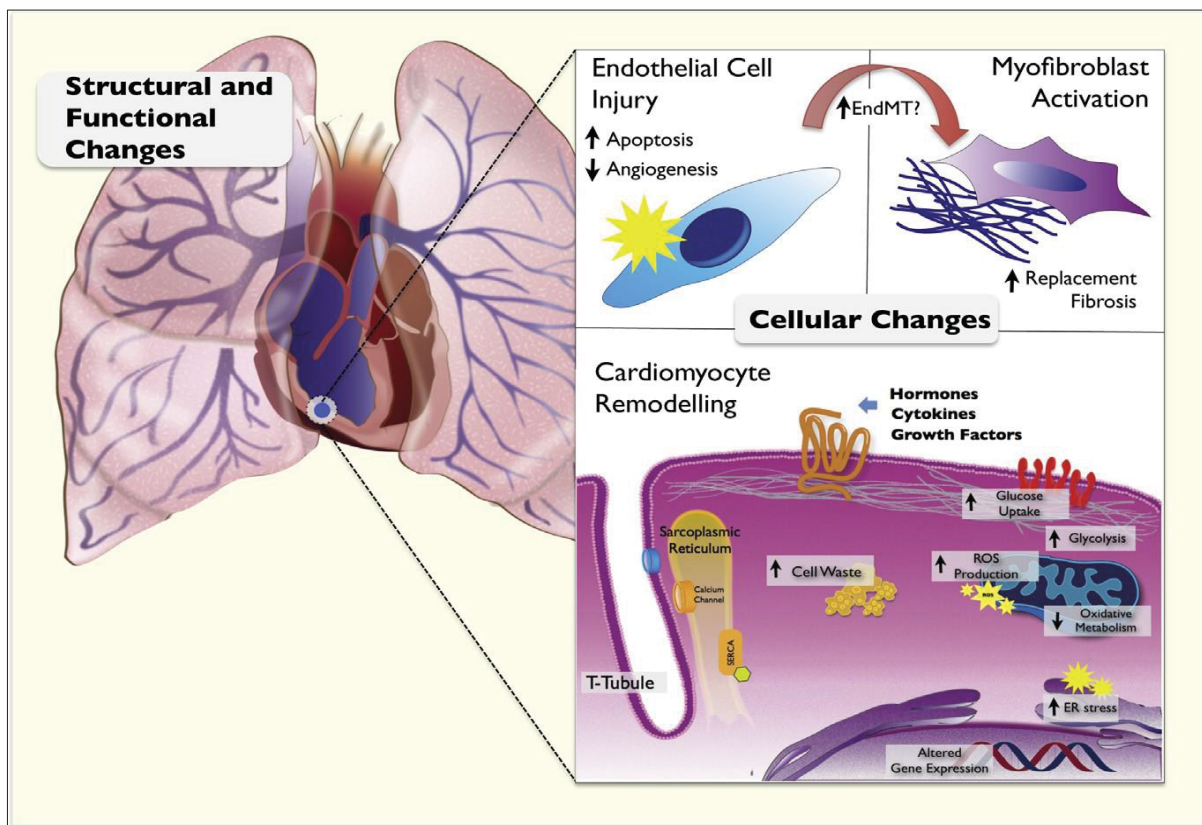


FONTE: CHAMPION, H.; MICHELAKIS, E.; HASSOUN, P. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. **Circulation**, Dallas, United States of America, v. 120, n. 11, p. 0992-1007, 2009. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.674028>

LEGENDA: RV - right ventricle (VD: ventrículo direito)
Ees - elastância ventricular
Ea - elastância arterial

Um estudo experimental em modelo de HPprecapilar em ratos demonstrou dilatação e hipertrofia do VD presentes na necropsia, com fibrose e destruição de miofilamentos dos túbulos-T e do retículo sarcoplasmático das células musculares do VD (Figura 20) (SHULTS et al., 2019; VONK-NOORDEGRAAF et al., 2013.)

Figura 20 - Vias moleculares envolvidas no remodelamento do ventrículo direito (VD) na hipertensão arterial pulmonar (HAP) com as repercussões estruturais e funcionais.



FONTE: VONK-NOORDEGRAAF, A. et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *Journal of the American College of Cardiology*, New York, United States of America, v. 62, n. 25 (suppl. D), p. D22-D33, 2013.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.027>

LEGENDAS: EndMT - *endothelial to mesenchymal transition*
 ROS - *reactive oxygen species*

Há estudos que avaliam parâmetros anatômicos e outros funcionais desta câmara cardíaca, com o objetivo claro de definir as suas relações com a gravidade da HAP (SACHDEV et al., 2011; RAYMOND et al., 2002; BUSTAMANTE-LABARTA et al., 2002; FORFIA et al., 2006; KAWAMUKAI et al., 2019).

Uma maior atenção ao VD é necessária, pois é a estrutura cardíaca mais afetada pelo aumento da RVP e suas características constitucionais demonstram rápida adaptação e remodelamento com a doença arterial pulmonar (VONK-NOORDEGRAAF et al., 2019). Esta adaptação é evidente após transplante pulmonar para portadores de HAP, onde no pós-operatório é utilizada oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) para o suporte funcional do VD e após poucos dias é retirado, denotando readequação notável e célere a nova fisiologia. Neste exemplo, em semanas a meses observa-se redução significativa dos diâmetros

do VD em imagens de tórax, sustentando indiretamente a morfometria do VD como sinal de gravidade da doença vascular pulmonar.

Entretanto a geometria complexa do VD faz com que nenhuma variável ecocardiográfica isolada possa descrever adequadamente o grau do comprometimento e sua disfunção (VONK-NOORDEGRAAF et al., 2019). Profissionais experientes com a capacidade de integrar várias informações do ecocardiograma tem melhores interpretações do que a análise de variáveis isoladas sobre o VD.

Este estudo foi composto por população típica de HAP com predomínio de mulheres e idade média de 44 anos, maior incidência de HAP idiopática (18 pacientes, 43,9%) e associada a colagenose (7 pacientes, 17,1%).

Os pacientes encaminhados por um ambulatório referência para HP experiente na indicação do cateterismo para HP dos grupos 1 (HAP) e 4 (CTEPH).

Todos sintomáticos e 22 pacientes (53,6%) na classe funcional III, uma predominância funcional similar a maioria dos estudos clínicos publicados (SITBON et al., 2002; YANCY et al., 2013; TAICHMAN et al., 2009; MCLAUGHLIN et al., 2005; BUSTAMANTE-LABARTA et al., 2002). Este padrão funcional no diagnóstico tem a necessidade de ser antecipado para classe I (populações de risco) ou II com sintomas leves, pois interfere diretamente na evolução da doença com instituição de tratamento precoce e melhora do prognóstico (GALIÈ et al., 2019b).

A maioria dos pacientes apresentava VDeco maior do que 26 mm (26 pacientes, 63,4%) com média de 29,5 mm. O espessamento do SIVeco acima de 11 mm foi visualizado em 11 pacientes (26,8%) com média de 9,8 mm. Estes padrões são esperados pela própria hipótese deste estudo em que o VD começa a se dilatar e hipertrofiar com os aumentos da pressão arterial pulmonar e da RVP, com a esperada progressão deste remodelamento (VONK-NOORDEGRAAF et al., 2013; KONSTAM et al., 2018; KLIMA; GUERRERO; VLAHAKES, 1998; VONK-NOORDEGRAAF; GALIÈ, 2011; VONK-NOORDEGRAAF et al., 2019).

São pacientes sem doença ventricular esquerda demonstrando que alteração septal interventricular é essencialmente da doença ventricular direita.

O cateterismo cardíaco confirmou uma ampla variação de gravidade hemodinâmica com a PMAP de 27 a 115 mmHg, RVP de 256 a 2984 dyna e IC de 1,1 a 5,5 L/min/m², bom para estudos de correlação (R - THE R PROJECT FOR STATISTICAL COMPUTING CORE TEAM, 2021).

A maioria dos pacientes estava em classe funcional WHO/NYHA III e IV com ampla variação da RVP, uma evidência clara da fragilidade da associação das classes funcionais com

a gravidade hemodinâmica da HPprecapilar e indiretamente justificando a necessidade de incluir outros parâmetros não invasivos nas avaliações de risco (TAICHMAN et al., 2009).

As medidas do VD como marcador de gravidade hemodinâmica foram o escopo deste estudo devido a facilidade de sua obtenção, a reprodutibilidade dos resultados e da pouca variação entre observadores, além de não claramente demonstrado em estudos anteriores.

Há associação do VDeco acima de 26 mm com maior PSAP, PMAP e GTP no cateterismo cardíaco. Isto não ocorreu em relação aos marcadores de RVP, talvez pelo corte categórico imposto de VD aumentado e a ampla variação da RVP com maior desvio padrão (LANG et al., 2015; R - THE R PROJECT FOR STATISTICAL COMPUTING CORE TEAM, 2021).

Nós estudamos a razão VD/VEeco entre 0,7 e 1,0. Não houve diferenças estatísticas entre 0,9 e 1,0; sendo praticamente idênticos.

Se analisarmos pelas curvas ROC obtidas o melhor corte é de 0,8 para a gravidade hemodinâmica da PSAP pela AUC de 0,882 e da PMAP com AUC de 0,823. A maior sensibilidade (90,0%) de gravidade hemodinâmica foi a PSAP com VD/VEeco maior que 0,8 (90,0%), enquanto a maior especificidade (96,2%) desta gravidade foi a PMAP com VD/VEeco maior a 0,9.

O valor da VD/VEeco a ser aplicado ainda é motivo de discussão na ecocardiografia e mais recentemente na tomografia com estudos publicados variando de 0,8 a 1,2, com uso mais frequente no diagnóstico de HP, porém não claramente na definição de gravidade do quadro (GALIÈ et al., 2016; LANG et al., 2015; SPRUIJT et al., 2015; ZENG et al., 2011). Um estudo de 2011 demonstrou que a razão VD/VE de 0,84 ou maior se relaciona com a gravidade da HAP idiopática e pode ser uma preditor independente de prognóstico nestes pacientes (ZENG et al., 2011). Esta razão está sendo aplicada em outros exames de imagem para diagnóstico e ainda sem evidências como marcador de gravidade, porém acreditamos que a análise inicial deve ser ecocardiográfica, apesar da crescente contribuição da imagem por ressonância magnética do coração (REMY-JARDIN et al., 2021).

Em nosso estudo houve associação significativa entre VD/VEeco a partir de 0,7 até 0,9 com as variáveis hemodinâmicas PSAP e PMAP, porém o corte mais robusto de distinção foi 0,8.

Houve correlação significante entre a VD/VEeco e os parâmetros hemodinâmicos pressóricos pulmonares e de RVP de forma moderada (R - THE R PROJECT FOR STATISTICAL COMPUTING CORE TEAM, 2021). Esta correlação foi demonstrada

anteriormente pois o aumento da RVP é o mecanismo básico da HPprecapilar (CHEMLA et al., 2002).

A única variável sem correlação foi o IC, demonstrando que o tamanho do VD não está associado a preservação de sua função contrátil, apesar de uma tendência negativa.

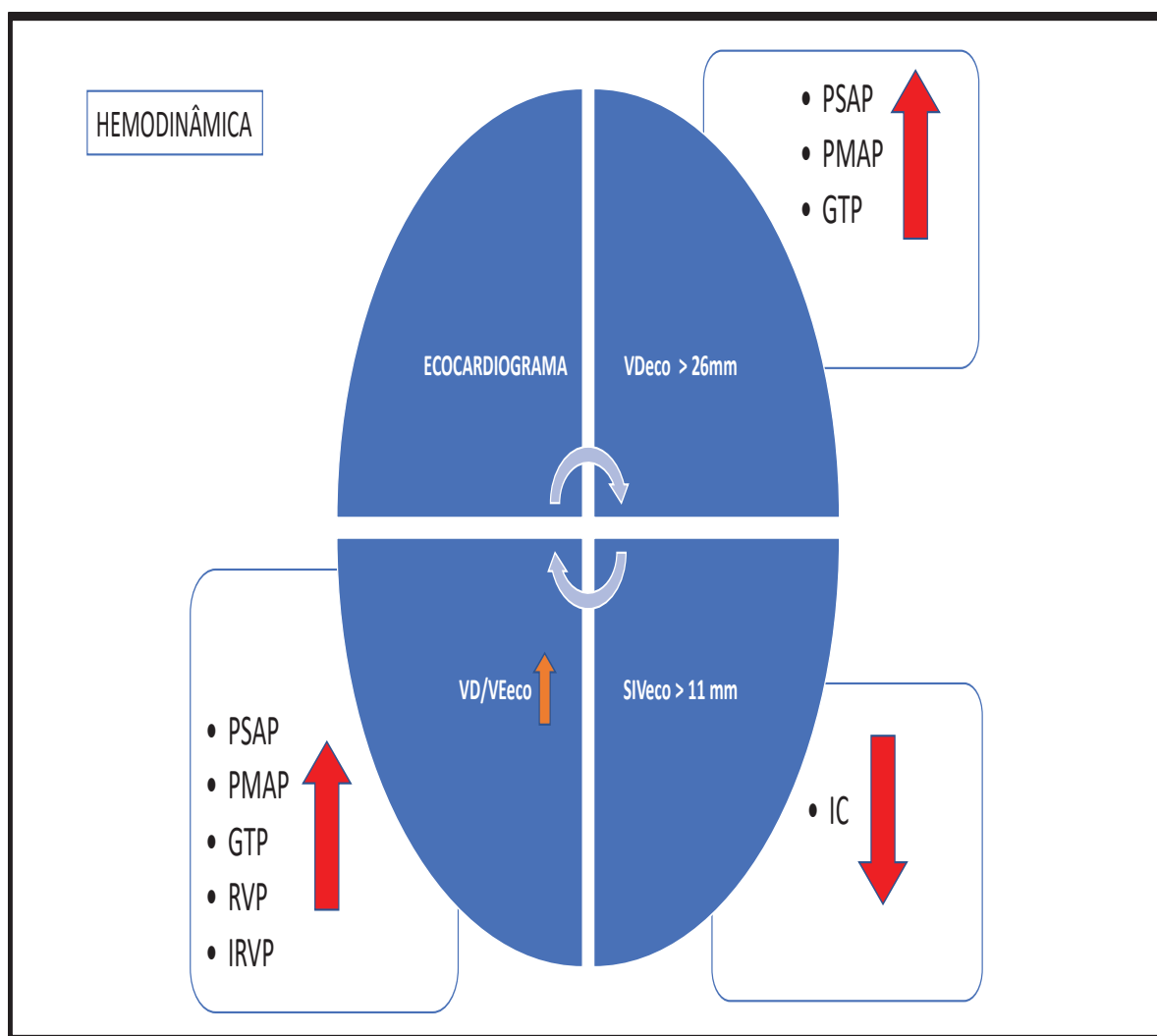
Para motivos de comparação, fizemos estudo de correlação com a tradicional medida ecocardiográfica de PSAPeco e observamos que as correlações foram melhores entre a variável VD/VEeco e a maioria das variáveis hemodinâmicas (Tabela 9). Acreditamos que VD/VEeco é mais robusta do que a PSAPeco, pois representa alterações mais persistentes e fixas no VD do aumento da RVP, valoriza uma análise comparativa com o VE e não tem influência técnica relacionada as medidas adequadas da velocidade de regurgitação da valva tricúspide ou da estimativa da pressão no átrio direito no exame de ecocardiografia (GALIÈ et al., 2016; LANG et al., 2015).

Encontramos associação de SIVeco acima de 11 mm com menor índice cardíaco (2,9 versus 2,1 L/min/m²). Esta é um parâmetro pouco comentado na avaliação de HP, sendo um importante marcador de gravidade ao inferir um menor débito cardíaco direito por comprometimento do VD se alteração do ventrículo esquerdo é descartada pela ecocardiografia, tornando a associação do espessamento septal com doença ventricular direita muito forte (BUCKBERG, 2006).

A dificuldade de esvaziamento do VD na HPprecapilar leva a hipertrofia das suas paredes sem relação direta com o tamanho de sua cavidade. Frequentemente esta hipertrofia ventricular direita pode aparecer apenas como aumento da SIVeco, particularmente se o ventrículo esquerdo é normal (KLIMA; GUERRERO; VLAHAKES, 1998).

A análise morfométrica do VD no estudo ecocardiográfico traz importante contribuição na avaliação de gravidade em paciente portador de HPprecapilar. Os índices morfométricos de VDeco, da SIVeco e da VD/VEeco devem ser aplicados na rotina para avaliação de risco com noções de gravidade hemodinâmica e indiretamente de prognóstico (Figura 21) (HSU et al., 2016; PEACOCK, 2017; TRUONG et al., 2020).

Figura 21 - Inferências hemodinâmicas pela morfometria no ecocardiograma do ventrículo direito.



FONTE: o autor, 2021.

LEGENDA:

↑ (maior)

↓ (menor)

VDeco - diâmetro diastólico do ventrículo direito

SIVeco - espessura do septo interventricular

VD/VEeco - razão do diâmetro diastólico dos ventrículos direito e esquerdo ↑

PSAP - pressão sistólica da artéria pulmonar ↑

PMAP - pressão média da artéria pulmonar ↑

GTP - gradiente pressórico transpulmonar ↑

IC - índice cardíaco ↓

RVP - resistência vascular pulmonar ↑

IRVP - índice de resistência vascular pulmonar ↑

11. CONCLUSÃO

Concluimos que a morfometria do ventrículo direito no ecocardiograma é um preditor da gravidade hemodinâmica da HPprecapilar.

O VDeco maior que 26 mm e a VD/VEeco acima de 0,8 estão associados no estudo hemodinâmico a maiores pressões na artéria pulmonar.

A VD/VEeco tem correlação positiva significativa com a gravidade hemodinâmica da HPprecapilar nas variáveis pressóricas e de resistência vascular, sendo mais forte do que a obtida com a PSAPeco.

Um SIVeco maior que 11 mm infere menor IC e consequente pior prognóstico da HPprecapilar, pois é um marcador hemodinâmico clássico deste risco (GALIÈ et al., 2016; GALIÈ et al., 2019a; GALIÈ et al., 2019b).

O VD no ecocardiograma pode contribuir na análise da gravidade da HPprecapilar de forma mais relevante do que simplesmente no seu diagnóstico como é classicamente recomendado.

Nós devemos nos habituar a usar a morfometria do VD para avaliação de risco em portadores de HPprecapilar.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resposta do VD ao aumento da sua pós-carga produzido pelas alterações vasculares pulmonares característico da HPprecapilar é o fator fundamental no desenvolvimento de sintomas e determinante na sobrevida.

Apesar desta importância prognóstica, o VD tem sido menos estudado em HPprecapilar do que a própria vasculatura pulmonar, e habitualmente há uma falta de marcadores prognósticos de curto e longo prazo com parâmetros do VD.

Observa-se também uma raridade de estudos que avaliem os efeitos dos tratamentos vasodilatadores arteriais pulmonares específicos no VD.

A identificação de fatores de risco ou indicadores relacionados ao VD relevantes na avaliação inicial ou durante o tratamento, que podem ser avaliados regularmente e preferencialmente de forma não invasiva, pode permitir uma avaliação mais abrangente da gravidade da doença e a resposta terapêutica.

O ecocardiograma tem sido usado de forma mais intensa neste sentido, porém apesar de benefício inquestionável há ainda algumas limitações a serem enfrentadas como o seu valor como indicador de gravidade, de prognóstico e de acompanhamento do tratamento.

A esperança que se vincula a este estudo e futuras pesquisas, associado a melhora na tecnologia e metodologia, é possibilitar que o ecocardiograma analisado em conjunto ou não a outras técnicas de imagem como ressonância magnética cardíaca chegue ao nível ou supere técnicas invasivas como o cateterismo cardíaco para a avaliação do VD em um futuro próximo.

Como vimos nesta ampla discussão apresentada nesta tese, a falência do VD na HPprecapilar tem um impacto real na sobrevida dos pacientes com esta síndrome, sendo a causa mais comum de óbito em portadores de HAP. Apenas este fato faz com que o estudo do VD na HP deve ser considerado para pesquisas mais frequentes e amplas para determinar a sua relação com a presença e a extensão da insuficiência ventricular direita, além de desenvolver estratégias de suporte ao VD durante a doença estabelecida.

13. LIMITAÇÕES DESTE ESTUDO

Entre as limitações deste estudo está a sua pequena amostra, apesar de estarmos discutindo uma doença com pequena incidência e com alguns autores considerando uma doença órfã, quando se fala particularmente de HAP. A maioria dos trabalhos apresentam casuística em torno de 100 pacientes.

O fato do estudo ter sido realizado em apenas um centro é uma limitação, particularmente com os conceitos atuais de pesquisa clínica da importância de estudos multicêntricos. Acreditamos que esta tese é um estímulo para novas linhas de pesquisa nesta área e desta forma novas propostas desenhadas a serem realizadas em vários centros com objetivos comuns.

Ele é um projeto de curto período de avaliação e de acompanhamento, caracterizado como transversal. A maior repercussão deste aspecto é não termos condição de estudarmos a mortalidade, talvez a variável mais importante a ser considerada no contexto de variáveis clínicas preditoras de risco. Há proposta de a partir de 2023 iniciarmos avaliação de mortalidade, pois teremos tempo e número de eventos fatais que permitam este tipo de análise.

Finalmente, ao se pesquisar um marcador dependente do observador, sempre há o questionamento da variabilidade intra-observador e inter-observador. Como discutido em todo este trabalho, a morfometria traz variáveis mais fixas e com menos chance de variação entre os examinadores, porém sempre é adequado uma análise desse ponto. Em nosso centro a variação histórica entre avaliadores é de 5%, compatível com os bons serviços que existem.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BADESCH, B. et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, United States of America, v. 54, n. 1 (suppl.), p. S55-S66, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.011>
- BONDERMAN, D. et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, Denmark, v. 37, p. 1096-1103, 2011. <https://doi.org/10.1183/09031936.00089610>
- BUCKBERG, G. The ventricular septum: the lion of right ventricular function, and its impact on right ventricular restoration. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, Heidelberg, Germany, v. 29, suppl. 1, p. S272-S278, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.02.011>
- BUSTAMANTE-LABARTA, M. et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. **Journal of the American Society of Echocardiography**, St. Louis, United States of America, v. 15, n. 10, p. 1160-1164, 2002. <https://doi.org/10.1067/mje.2002.123962>
- CHAMPION, H.; MICHELAKIS, E.; HASSOUN, P. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. **Circulation**, Dallas, United States of America, v. 120, n. 11, p. 0992-1007, 2009. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.674028>
- CHEMLA, D.; CASTELAIN, V.; HERVÉ, P.; LECARPENTIER, Y.; BRIMIOULLE, S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, Denmark, v. 20, p. 1314-1331, 2002. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00068002>
- COTTIN, V. et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, Denmark, v. 26, n. 4, p. 586-593, 2005. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00021005>
- DARTEVELLE, P. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, Denmark, v. 23, n. 4, p. 637-648, 2004. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00079704>
- EDDAHIBI, S. et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. **Circulation**, Dallas, United States of America, v. 108, n. 15, p. 1839-1844, 2003. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000091409.53101.E8>
- ESCRIBANO-SUBIAS, P. et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, Denmark, v. 40, n. 3, p. 596-603, 2012. <https://doi.org/10.1183/09031936.00101211>

EYRIES, M. et al. *EIF2AK4* mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. **Nature Genetics**, New York, United States of America, v. 46, n. 1, p. 65-69, 2014. <https://doi.org/10.1038/ng.2844>

FEDULLO, P.; AUGER, W.; KERR, K.; RUBIN, L. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **The New England Journal of Medicine**, Boston, United States of America, v. 345, p. 1465-1472, 2001. <https://doi.org/10.1056/NEJMra010902>

FORFIA, P. et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, United States of America, v. 174, n. 9, p. 1034-1041, 2006. <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-547OC>

FORTE, R. et al. Análise ecocardiográfica das câmaras direitas segundo sexo e superfície corporal. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia: Imagem cardiovascular**, São Paulo, Brasil, v. 33, n. 1, p. e000AO32 (1-7), 2020. <https://doi.org/10.5935/2318-8219.20200008>

FOURIE, P.; COETZEE, A.; BOLLIGER, C. Pulmonary artery compliance: its role in right ventricular-arterial coupling. **Cardiovascular Research**, London, United Kingdom, v. 26, n. 9, p. 839-844, 1992. <https://doi.org/10.1093/cvr/26.9.839>

FUKUI, S. et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, Denmark, v. 43, p. 1394-1402, 2014. <https://doi.org/10.1183/09031936.00012914>

GALIÈ, N.; MANES, A.; PALAZZINI, M.; NEGRO, L.; ROMANAZZI, S.; BRANZI, A. Pharmacological impact on right ventricular remodeling in pulmonary arterial hypertension. **European Heart Journal Supplements**, London, United Kingdom, v. 9, suppl. H, p. H68-H74, 2007. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/sum055>

GALIÈ, N.; MCLAUGHLIN, V.; RUBIN, L.; SIMONNEAU, G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, Denmark, v. 53, n. 1, p. 1802148 (1-5), 2019b. <https://doi.org/10.1183/13993003.02148-2018>

GALIÈ, N. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). **European Heart Journal**, London, United Kingdom, v. 37, p. 067-119, 2016. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>

GALIÈ, N. et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, Denmark, v. 53, n. 1, p. 1801889 (01-18), 2019a. <https://doi.org/10.1183/13993003.01889-2018>

GREYSON, C. The right ventricle and pulmonary circulation: basic concepts. **Revista Española de Cardiología**, Madrid, Spain, v. 63, n. 1, p. 81-95, 2010.
[https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(10\)70012-9](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(10)70012-9)

GREYSON, C. et al. Calpain inhibition attenuates right ventricular contractile dysfunction after acute pressure overload. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, New York, United States of America, v. 44, p. 59-68, 2008.
<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2007.10.010>

HADDAD, F.; DOYLE, R.; MURPHY, D.; HUNT, S. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. **Circulation**, Dallas, United States of America, v. 117, n. 13, p. 1717-1731, 2008. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653584>

HATANO, S; STRASSER, T. Primary pulmonar hypertension: report on a WHO meeting, Geneva, Italy, 15-17 october 1973, v. 146, 1976.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/39094>

HEMNES, A.; HUMBERT, M. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension: understanding the roads less travelled. **European Respiratory Review**, Cambridge, United Kingdom, v. 26, n. 146, p. 170093 (01-11), 2017.
<https://doi.org/10.1183/16000617.0093-2017>

HERVE, P. et al. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, Denmark, v. 46, p. 728-737, 2015.
<https://doi.org/10.1183/09031936.00021915>

HILLIER, S.; GRAHAM, J.; HANGER, C.; GODBEY, P.; GLENNY, R.; WAGNER JR, W. Hypoxic vasoconstriction in pulmonar arterioles and venules. **Journal of Applied Physiology**, Washington, United States of America, v. 82, n. 4, p. 1084-1090, 1997. <https://doi.org/10.1152/jappl.1997.82.4.1084>

HO, S.; NIHOYANNOPOULOS, P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. **Heart**, London, United Kingdom, v. 92, suppl. 1, p. i02-i13, 2006. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.077875>

HOEPER, M.; PLETZ, M.; GOLPON, H.; WELTE, T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, Denmark, v. 29, p. 944-950, 2007.
<https://doi.org/10.1183/09031936.00134506>

HOEPER, M. et al. Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, United States of America, v. 160, n. 2, p. 535-541, 1999. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.9811062>

HOEPER, M. et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, United States of America, v. 48, n. 12, p. 2546-2552, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.061>

HOEPER, M. et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, United States of America, v. 62, n. 25 (suppl. D), v. 62, n. 25 (suppl. D), p. D42-D50, 2013.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.032>

HOMIK, L.; BSHOUTGY, Z.; LIGHT, R.; YOUNES, M. Effect of alveolar hypoxia on pulmonary fluid filtration in situ dog lungs. **Journal of Applied Physiology**, Washington, United States of America, v. 65, n. 1, p. 46-52, 1988.
<https://doi.org/10.1152/jappl.1988.65.1.46>

HOPKINS, W.; WAGGONER, A. Severe pulmonary hypertension without right ventricular failure: the unique hearts of patients with Eisenmenger syndrome. **The American Journal of Cardiology**, New York, United States of America, v. 89, n. 1, p. 34-38, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(01\)02159-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(01)02159-2)

HSU, S. et al. Right ventricular functional reserve in pulmonary arterial hypertension. **Circulation**, Dallas, United States of America, v. 133, n. 24, p. 2413-2422, 2016.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022082>

HUANG, W.; YEN, R.; MCLAURINE, M.; BLEDSOE, G. Morphometry of the human pulmonary vasculature. **Journal of Applied Physiology**, Washington, United States of America, v. 81, n. 5, p. 2123-2133, 1996.
<https://doi.org/10.1152/jappl.1996.81.5.2123>

HUMBERT, M.; SITBON, O.; SIMONNEAU, G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. **The New England Journal of Medicine**, Boston, United States of America, v. 356, p. 1425-1436, 2004. <https://doi.org/10.1056/NEJMr040291>

HUMBERT, M. et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, United States of America, v. 173, n. 9, p. 1023-1030, 2006.
<https://doi.org/10.1164/rccm.200510-1668OC>

KAWAMUKAI, M. et al. Risk classification of pulmonary arterial hypertension by echocardiographic combined assessment of pulmonary vascular resistance and right ventricular function. **Heart and Vessels**, Berlin, Germany, v. 34, n. 11, p. 1789-1800, 2019. <https://doi.org/10.1007/s00380-019-01429-7>

KERBAUL, F. et al. Effects of norepinephrine and dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. **Critical Care Medicine**, New York, United States of America, v. 32, n. 4, p. 1035-1040, 2004.
<https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000120052.77953.07>

KLIMA, U.; GUERRERO, J.; VLAHAKES, G. Contribution of the interventricular septum to maximal right ventricular function. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, Heidelberg, Germany, v. 14, n. 3, p. 250-255, 1998.
[https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(98\)00179-1](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(98)00179-1)

KONSTAM, M. et al. Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, Dallas, United States of America, v. 137, n. 20, p. e578-e622, 2018.

<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000560>

KOVACS, G.; BERGHOLD, A.; SCHEIDL, S.; OLSCHESKI, H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects. A systematic review. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, Denmark, v. 34, p. 888-894, 2009.

<https://doi.org/10.1183/09031936.00145608>

KOVACS, G. et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, Denmark, v. 34, n. 4, p. 888-894, 2009. <https://doi.org/10.1183/09031936.00145608>

KRET, M.; ARORA, R. Pathophysiological basis of right ventricular remodeling. **Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics**, Naperville, United States of America, v. 12, n. 1, p. 05-14, 2007.

<https://doi.org/10.1177/1074248406298293>

LANG, R. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **European Heart Journal – Cardiovascular Imaging**, London, United Kingdom, v. 16, n. 3, p. 233-271, 2015. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>

LEY, S. et al. Value of contrast-enhanced MR angiography and helical CT angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **European Radiology**, Berlin, Germany, v. 13, n. 10, p. 2365-2371, 2003.

<https://doi.org/10.1007/s00330-003-1878-8>

LIU, J. et al. Right ventricle performances with echocardiography and ^{99m}Tc myocardial perfusion imaging in pulmonary arterial hypertension patients. **Experimental Biology and Medicine**, Maywood, United States of America, v. 243, n. 9, p. 754-761, 2018.

<https://doi.org/10.1177/1535370218775321>

LOWENSOHN, H.; KHOURI, E.; GREGG, D.; PYLE, R.; PATTERSON, R. Phasic right coronary artery blood flow in conscious dogs with normal and elevated right ventricular pressures. **Circulation Research**, Dallas, United States of America, v. 39, n. 6, p. 760-766, 1976. <https://doi.org/10.1161/01.RES.39.6.760>

MACNEE, W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease: part one. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, United States of America, v. 150, n. 3, p. 833-852, 1994.

<https://doi.org/10.1164/ajrccm.150.3.8087359>

MCGOON, M. et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, United States of America, v. 62, n. 25 (suppl.), p. D51-D59, 2013.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.023>

- MCLAUGHLIN, V. et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, Denmark, v. 25, n. 2, p. 244-249, 2005. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00054804>
- MONTANI, D. et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by disatinib. **Circulation**, Dallas, United States of America, v. 125, n. 17, p. 2128-2137, 2012. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921>
- MORREL, N. et al. Cellular and molecular basis of pulmonart arterial hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, United States of America, v. 54, n. 1 (suppl.), p. S20-S31, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.018>
- NICKEL, N. et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, Denmark, v. 39, n. 3, p. 589-596, 2012. <https://doi.org/10.1183/09031936.00092311>
- OLIVIER, S. et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonar arterial hypertension. **Circulation**, Dallas, United States of America, v. 111, p. 3105-3111, 2005. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486>
- OLSSON, K.; NICKEL, N.; TONGERS, J.; HOEPER, M. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. **International Journal of Cardiology**, Amsterdam, Netherlands, v. 167, n. 5, p. 2300-2305, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.024>
- UDIZ, R. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. **Clinics in Chest Medicine**, Philadelphia, United States of America, v. 28, n. 1, p. 233-241, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2006.12.001>
- PEACOCK, A. Measuring the effects of treatment in patients with PAH: should we image the right ventricle? **European Respiratory Journal**, Copenhagen, Denmark, v. 49, p. 1700805 (1-3), 2017. <https://doi.org/10.1183/13993003.00805-2017>
- PEACOCK, A.; MURPHY, N.; MCMURRAY, J.; CABALLERO, L.; STEWART, S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, Denmark, v. 30, n. 1, p. 104-109, 2007. <https://doi.org/10.1183/09031936.00092306>
- PEACOCK, A. et al. Changes in right ventricular function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients receiving pulmonary arterial hypertension-targeted therapy: the EURO-MR Study. **Circulation: Cardiovascular Imaging**, Dallas, United States of America, v. 7, n. 1, p. 107-114, 2014. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.000629>
- PENGO, V. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. **The New England Journal of Medicine**, Boston, United States of America, v. 350, p. 2257-2264, 2004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032274>

PEPKE-ZABA, J. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. **Circulation**, Dallas, United States of America, v. 124, n. 18, p. 1973-1981, 2011. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008>

R The R project for statistical computing Core Team 2020. R: A language and environment for statistical computing. **R Foundation for Statistical Computing**, Vienna, Austria: R FOUNDATION, c2021. Disponível em: URL <https://www.R-project.org/>. Acesso em 25 out. 2021.

RAMANI, G.; CHEN, W.; PATEL, S.; JUDY, J.; TON, V. Noinvasive assessment of right ventricular function in patients with pulmonary arterial hypertension and left ventricular assist device. **Current Cardiology Reports**, Philadelphia, United States of America, v. 21, n. 82, p. 01-10, 2019. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1156-2>

RAYMOND, R. et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, United States of America, v. 39, n. 7, p. 1214-1219, 2002. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01744-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01744-8)

REICHELT, A.; HOEPER, M.; GALANSKI, M.; KEBERLE, M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. **European Journal of Radiology**, Stuttgart, Germany, v. 71, n. 1, p. 49-54, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.03.016>

REMY-JARDIN, M. et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, Denmark, v. 57, n. 1, p. 2004455 (01-24), 2021. <https://doi.org/10.1183/13993003.04455-2020>

RICH, J. et al. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. **International Journal of Cardiology**, Amsterdam, Netherlands, v. 167, n. 3, p. 669-676, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.071>

RICH, S. et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, United States of America, v. 107, n. 2, p. 216-223, 1987. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-107-2-216>

ROBBINS, J. et al. High prevalence of occult pulmonary venous hypertension revealed by fluid challenge in pulmonary hypertension. **Circulation. Heart failure**, Hagerstown, United States of America, v. 7, n. 1, p. 116-122, 2014. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000468>

SACHDEV, A. et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. **Chest**, Park Ridge, United States of America, v. 139, n. 6, p. 1299-1309, 2011. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2015>

SAKUMA, M. et al. Right ventricular ejection function assessed by cineangiography. **Circulation Journal**, Kyoto, Japan, v. 66, n. 6, p. 605-609, 2002. <https://doi.org/10.1253/circj.66.605>

SANTAMORE, W.; GRAY JR, L. Significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. Mechanism and clinical implications. **Chest**, Park Ridge, United States of America, v. 107, n. 4, p. 1134-1145, 1995. <https://doi.org/10.1378/chest.107.4.1134>

SAVALE, L. et al. Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, Denmark, v. 40, n. 5, p. 1164-1172, 2012. <https://doi.org/10.1183/09031936.00188611>

SAVALE, L. et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, Denmark, v. 44, p. 1627-1634, 2014. <https://doi.org/10.1183/09031936.00057914>

SEEGER, W. et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, United States of America, v. 62, n. 25 (suppl.), p. D109-D116, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.036>

SHEEHAN, F.; REDINGTON, A. The right ventricle: anatomy, physiology and clinical imaging. **Heart**, London, United Kingdom, v. 94, n. 11, p. 1510-1515, 2008. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.132779>

SHULTS, N.; KANOVKA, S.; EYCK, J.; RYBKA, V.; SUZUKI, Y. Ultrastructural changes of the right ventricular myocytes in pulmonary arterial hypertension. **Journal of the American Heart Association**, Dallas, United States of America, v. 8, p. e011227 (01-15), 2019. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011227>

SIMONNEAU, G. et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, United States of America, v. 43, n.12, suppl S, p. S05-S12, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.037>

SIMONNEAU, G. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, United States of America, v. 62, n. 25 (suppl.), p. D34-D41, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.029>

SIMONNEAU, G. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, Denmark, v. 53, n. 1, p. 1801913 (01-13), 2019. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>

SITBON, O. et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, United States of America, v. 40, n. 4, p. 780-788, 2002. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02012-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02012-0)

SITBON, O et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. **Circulation**, Dallas, United States of America, v. 111, n. 23, p. 3105-3011, 2005.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486>

SOUBRIER, F. et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, United States of America, v. 62, n. 25 (suppl.), p. D13-D21, 2013.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.035>

SPRUIJT, O. et al. Predicting pulmonary hypertension with standard computed tomography pulmonary angiography. **The International Journal of Cardiovascular Imaging**, Boston, United States of America, v. 3, n. 4, p. 871-879, 2015.

<https://doi.org/10.1007/s10554-015-0618-x>

SUGA, H. Cardiac energetics: from E(max) to pressure-volume área. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, Oxford, United Kingdom, v. 30, n.8, p. 580-585, 2003. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.2003.03879.x>

SUN, P. et al. Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. **Chest**, Park Ridge, United States of America, v. 141, n.2, p. 374-380, 2012. <https://doi.org/10.1378/chest.10-3331>

SUN, X.; HANSEN, J.; OUDIZ, R.; WASSERMAN, K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, United States of America, v. 41, n. 6, p. 1028-1035, 2003.

[https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02964-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02964-9)

SWIFT, A. et al. Noninvasive estimation of PA pressure, flow, and resistance with CMR imaging: derivation and prospective validation study from the ASPIRE registry. **Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging**, New York, United States of America, v. 6, n. 10, p. 1036-1047, 2013.

<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.01.013>

TAICHMAN, D. et al. Wide variation in clinicians' assessment of New York Heart Association/World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension. **Mayo Clinic Proceedings**, Rochester, United States of America, v. 84, n. 7, p. 586-592, 2009.

[https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)60747-7](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)60747-7)

TEI, C. et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. **Journal of the American Society of Echocardiography**, St. Louis, United States of America, v. 9, n. 6, p. 838-847, 1996.

[https://doi.org/10.1016/S0894-7317\(96\)90476-9](https://doi.org/10.1016/S0894-7317(96)90476-9)

TRIP, P. et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, Denmark, v. 42, n. 6, p. 1575-1585, 2013.

<https://doi.org/10.1183/09031936.00184412>

TRUONG, U. et al. Update on noninvasive imaging of right ventricle dysfunction in pulmonary hypertension. **Cardiovascular Diagnosis & Therapy**, Cleveland, United States of America, v. 10, n. 5, p. 1604-1624, 2020. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-272>

TUNARIU, N. et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. **The Journal of Nuclear Medicine**, New York, United States of America, v. 48, n. 5, p. 680-684, 2007. <https://doi.org/10.2967/jnumed.106.039438>

UNAL, I. Defining an optimal cut-point value in ROC analysis: an alternative approach. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, Salamanca, Spain, v. 2017, p. 3762651 (01-14), 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/3762651>

VAHANIAN, A. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The joint task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). **European Heart Journal**, London, United Kingdom, v. 33, n. 19, p. 2451-2496, 2012. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs109>

VONK-NOORDEGRAAF, A.; GALIÈ, N. The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. **European Respiratory Review**, Cambridge, United Kingdom, v. 20, n. 122, p. 243-253, 2011. <https://doi.org/10.1183/09059180.00006511>

VONK-NOORDEGRAAF, A. et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, United States of America, v. 62, n. 25 (suppl. D), p. D22-D33, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.027>

VONK-NOORDEGRAAF, A. et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, Denmark, v. 53, n. 1, p. 1801900 (01-18), 2019. <https://doi.org/10.1183/13993003.01900-2018>

WESTERHOF, N.; LANKHAAR, J.; WESTERHOF, B. The arterial Windkessel. **Medical & Biological Engineering & Computing**, Stevenage, United Kingdom, v. 47, n. 2, p. 131-141, 2009. <https://doi.org/10.1007/s11517-008-0359-2>

YANCY, C. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. **Circulation**, Dallas, United States of America, v. 128, n. 16, p. e240-327, 2013. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829e8776>

ZENG, W.; SUN, Y.; XIONG, C.; GU, Q.; HE, J. Prognostic value of echocardiography right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in idiopathic pulmonary arterial hypertension. **Chinese Medical Journal**, Beijing, China, v. 124, n. 11, p. 1672-1677, 2011. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2011.11.013>

APÊNDICE A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CENTRO DE ÉTICA E PESQUISA EM SERES HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ



UFPR - HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DE PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO PULMONAR E SUA RELAÇÃO COM CATETERISMO CARDÍACO DIREITO

Pesquisador: JOÃO ADRIANO DE BARROS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 80011117.1.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná Patrocinador Principal:
Financiamento Próprio

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.480.884

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo prospectivo observacional, em pacientes atendidos no Hospital de Clínicas da UFPR para analisar os padrões ecocardiográficos, em pacientes que se suspeita de hipertensão pulmonar. A hipótese de base do projeto é: há como criar um novo padrão ecocardiográfico mais específico que permita a sugestão concreta do diagnóstico e gravidade de hipertensão pulmonar antes do cateterismo ser, de fato, realizado? A partir de então, observar-se-á variáveis nos casos e exames para encontrar, ou não, padrões que respondam hipótese mencionada e evite, por ventura o excesso de realização do cateterismo, em determinados pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

Realizar uma análise direta e objetiva para relacionar os atuais parâmetros ecocardiográficos vinculados à hipertensão pulmonar e sua influência na indicação ao cateterismo cardíaco direito. Nesse sentido a partir do estudo de prontuários observar-se-á as variáveis envolvidas na indicação ao procedimento e qual é o real reflexo delas na avaliação do paciente de risco, além de sua comparação com os valores e indícios encontrados no cateterismo, quando este tenha sido realizado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Foi incluído no projeto o risco de violação de dados e como esses dados serão protegidos

Município: CURITIBA

Telefone: (41-3360-1041) Fax: (41-3360-4041)

E-mail: cep@hc.ulpr.br

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante, que pode correlacionar um exame invasivo e um não invasivo, poupando pacientes futuros de riscos. Realizou todas as correções solicitadas no parecer prévio.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta os termos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional N° 001/2013 do CNS, manifesta -se pela aprovação do projeto, conforme proposto, para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Os documentos da pesquisa devem ser mantidos arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BROJETO_977872.	18/12/2017		Aceito
	parecer_cep.jpg	18/12/2017	JO O ADRIANO DE BARROS	Aceito
Projeto Detalhado I Brochura Investir		18/12/2017	JO O ADRIANO DE BARROS	Aceito
Outros	encaminhamento.jpeg	16/11/2017	JO O ADRIANO DE BARROS	Aceito
Outros	dados.jpeg	14/11/2017	JO O ADRIANO DE BARROS	Aceito
Outros	encami.jpeg	14/11/2017 11:4533	JO O ADRIANO DE BARROS	Aceito

Endereço: Rua Gal. Caneiro, 181

Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900

Município: CURITIBA

MARTA JOSE MOGELIN
Membro do Comitê de Ética em Pesquisa
em Saúde Humana do HC UFPR
Matrícula 7462

19/10/2017

Outros	materias_dados.pdf	01/11/2017 18:55:07	JO O ADRIANO DE BARROS	Aceito
Outros	dd.pdt	01/11/2017 18:53:55	JO O ADRIANO DE BARROS	Aceito
Outros		01/11/2017	JO O ADRIANO DE BARROS	Aceito
Outros	concordancia_unidades.pdf	01/11/2017 18:50:59	JO O ADRIANO DE BARROS	Aceito
Outros	check_documental_p.pdf	01/11/2017 18:50:25	JOAO ADRIANO DE BARROS	Aceito
	check_projeto.pdf	01/11/2017	JO O ADRIANO DE BARROS	Aceito
Outros	ausencia_custo.pdf	01/11/2017 18:49:29	JO O ADRIANO DE BARROS	Aceito
Outros	mento.pdf	01/11/2017	JOAO ADRIANO DE BARROS	Aceito
	publico.pdf	01/11/2017 18:48:27	JO O ADRIANO DE BARROS	Aceito
Outros	qualifica.pdf	01/11/2017 18:48:06	JO O ADRIANO DE BARROS	Aceito
Outros	respo_2.pdf	01/11/2017 18:47:33	JO O ADRIANO DE BARROS	Aceito
	respo_D.pdf	01/11/2017 18:46:56	JO O ADRIANO DE BARROS	Aceito
Outros	confidencial.pdf	01/11/2017 18:46:23	JO O ADRIANO DE BARROS	Aceito
Declaração de p isadores	pl 1 .pdf	24/10/2017	JO O ADRIANO DE BARROS	Aceito
TCLE I Termos de Assentimento Justificativa de A sência	dispensa.pdf	24/10/2017 18:32:51	JO O ADRIANO DE BARROS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_final.pdt	24/10/2017	JO O ADRIANO DE BARROS	Aceito
Folha de Rosto		24/10/2017	JO O ADRIANO DE BARROS	Aceito

181

CURITIBA

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Endereço: Rua Gal Carneiro,
Bairro: AEO da Gbna
Município: CURITIBA

CEP:

CURITIBA, 31 de

19 de 2018

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador)

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO***TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO***

Eu, Dr. JOÃO ADRIANO DE BARROS, pneumologista do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná, estou convidando o Sr (a). _____ a participar de um estudo intitulado “ANÁLISE DE PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO PULMONAR E SUA RELAÇÃO COM CATETERISMO CARDÍACO DIREITO. Este estudo propiciará um melhor entendimento da sua doença e pode impactar no seu tratamento de forma direta.

- a) O objetivo desta pesquisa é estudar os exames que são realizados no diagnóstico e acompanhamento da hipertensão pulmonar;
- b) Caso o Sr (a). _____ concorde em participar da pesquisa, será necessário realizar exames necessários para o diagnóstico de hipertensão pulmonar habitualmente realizados para todos os portadores de hipertensão pulmonar, onde se inclui um cateterismo cardíaco;
- c) Para tanto você deverá comparecer ao Ambulatório de Hipertensão Pulmonar no Complexo Hospital de Clínicas da UFPR na Rua General Carneiro, 181 para consulta médica completa e ser encaminhado para realizar exame de ecocardiograma e outros exames não invasivos, o que levará aproximadamente 60 minutos;
- d) É possível que o senhor (a) experimente algum desconforto, principalmente relacionado ao procedimento médico cateterismo cardíaco com dor no local da punção, batadeira, falta de ar e dor no peito;
- e) Alguns riscos relacionados ao estudo podem ser sangramento no local da punção venosa e arterial, queda da pressão arterial, arritmia cardíaca, tonturas e pode haver necessidade de prolongar o seu internamento ou ser transferido para Unidade de Terapia Intensiva (Item IV.3; subitem b, Resol.466/2012);
- f) O senhor (a) terá a garantia de que problemas como complicações dos exames realizados decorrentes do estudo serão tratados no Complexo Hospital de Clínicas da UFPR na Rua General Carneiro, 181. No caso eventual de danos graves decorrentes da pesquisa, o senhor (a) tem assegurado o direito à indenização nas formas da lei (item IV.3; subitem h, Resol.466/2012);
- g) Os benefícios esperados com essa pesquisa são entender melhor a sua doença, a maneira que devemos examina-la e desta forma, tratarmos com maior eficiência e rapidez;

Participante da Pesquisa e/ou Responsável Legal [rubrica]

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE [rubrica]

- h) O pesquisador JOÃO ADRIANO DE BARROS responsável por este estudo poderá ser localizado Complexo Hospital de Clínicas da UFPR na Rua General Carneiro, 181, Laboratório de Função Pulmonar, 4º andar do bloco central, joão.barros@hc.ufpr.br, telefone (41) 3360-7941, diariamente entre 7h00 e 19h00; para esclarecer eventuais dúvidas que o senhor (a) possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo. Em caso de emergência o senhor (a) também pode me contatar, JOÃO ADRIANO DE BARROS, neste número, em qualquer horário: (41) 99922-7123;
- i) A sua participação neste estudo é voluntária e se o senhor (a) não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado. O seu tratamento está garantido e não será interrompido caso o senhor (a) desiste de participar;
- j) O material obtido – amostras biológicas, questionários, imagens e vídeos – será utilizado unicamente para essa pesquisa e será incorporado ao seu prontuário ou destruído para aquilo desnecessário ao término do estudo, dentro de 5 anos;
- k) As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas, sejam professores de medicina, editores de revista, participantes de bancas examinadoras, sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e mantida a confidencialidade;
- l) O senhor (a) terá a garantia de que quando os dados/resultados obtidos com este estudo forem publicados, não aparecerá seu nome;
- m) As despesas necessárias para a realização da pesquisa que não existem não são de sua responsabilidade e o senhor (a) não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação. Entretanto, caso seja necessário seu deslocamento até o local do estudo os pesquisadores asseguram o ressarcimento dos seus gastos com transporte (itens II.21 e IV.3, subitem g, Resol.466/2012);
- n) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código;
- o) Se o senhor (a) tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, o senhor (a) pode contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP/SD) do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pelo e-mail cometica.saude@ufpr.br e/ou telefone 41 - 3360-7259, das 08:30h às 11:00h e das 14:00h às 16:00h. O Comitê de Ética em Pesquisa é um órgão colegiado multi e transdisciplinar, independente, que existe nas instituições que realizam pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil e foi criado com o objetivo de proteger os participantes de pesquisa, em sua integridade e dignidade, e assegurar que as pesquisas sejam desenvolvidas dentro de padrões éticos (Resolução nº 466/12 Conselho Nacional de Saúde).

Eu _____ li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e o objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim, sem afetar o meu atendimento e tratamento.

Eu concordo, voluntariamente, em participar deste estudo.

Curitiba, ____ de _____ de ____

[Assinatura do Participante de Pesquisa ou Responsável Legal]

Eu declaro ter apresentado o estudo, explicado seus objetivos, natureza, riscos e benefícios e ter respondido da melhor forma possível às questões formuladas.

[Assinatura do Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE]

APÊNDICE C - FICHA DO ESTUDO HEMODINÂMICO

UFPR – COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS
UNIDADE CARDIOVASCULAR E PNEUMOLOGIA
LABORATÓRIO DE FUNÇÃO PULMONAR
LABORATÓRIO DE HEMODINÂMICA

TESTE AGUDO DE REATIVIDADE VASCULAR PULMONAR
EXEMPLO REAL

Nome:	
Sexo:	Feminino
Registro:	16958247
Idade (anos):	37
Peso (Kg):	75
Altura (cm):	160
Superfície Corporal:	1,783
Hemoglobina (data):	13,4
CF (NYHA):	III
Indicação:	Colagenose
Data do exame:	07/05/2018

COMENTÁRIOS:	forame oval patente

CONCLUSÃO:	Hipertensão pulmonar PRÉ-CAPILAR
	Vasoreatividade pulmonar NEGATIVO

Dr. Gustavo Carvalho
CRM-PR 33.650

Dr. João Adriano de Barros
CRM-PR 10460

	CAT DIREITO	ON 20 ppm
PAPmédia (mmHg)	39	33
PWCapilar (mmHg)	5	8
GTP(PAPm-PWC) (mmHg)	34	25
SvO2 (%)	68	75
PADmédia (mmHg)	7	6
PVDs/d/m (mmHg)	45/-5/13	57/2/21
PAPs/d/m (mmHg)	58/28	56/17
DC (L/min)	4,6	4,5
IC (L/min/m2)	2,6	2,5
IS (ml/bat) FC=80	32	31
RVP (dyna.s.cm-5)	592	448
IRVP (dyna/m2)	1048	800
	CAT ESQUERDO	ON 20 ppm
PAE (mmHg)	5	8
PD2VE (mmHg)	8	10
PVEs/d/m (mmHg)	129/3/47	125/-2
PAOs/d/m (mmHg)	120/79/97	132/81/101
RVS (dyna.s.cm-5)	1568	1688
IRVS (dyna/m2)	2768	3040
RVP/RVS	0,38	0,27

Cardiopatia Congênita

QP/QS		
-------	--	--

HEMODINÂMICA: Swan-Ganz () Fick (X) Outros ()

ON 20 ppm: Óxido Nítrico 20 ppm/15 minutos + O2 10L/min

Adenosina EV: 50 a 200 ug/Kg/min (bomba de infusão)

1 Wood = 80 dyn.s-1.cm-5

APÊNDICE D – SUBMISSÃO AO PERIÓDICO *PULMONOLOGY*

02/11/2021 15:55

Editor handles PULMOE-D-21-00250R1 - vianadebarros@uol.com.br - UOL Mail



Editor handles PULMOE-D-21-00250R1

De: Pulmonology

Assunto: Editor handles PULMOE-D-21-00250R1

Enviada em: 11/10/2021 | 05:38

Recebida em: 11/10/2021 | 05:38

Ms. Ref. No.: PULMOE-D-21-00250R1

Title: RATIO OF THE RIGHT TO LEFT VENTRICLES (RV/LV) ON ECHOCARDIOGRAM AS A PREDICTOR OF HEMODYNAMIC SEVERITY OF PRECAPILLARY PULMONARY HYPERTENSION

Pulmonology

Dear João Adriano,

Your submission "RATIO OF THE RIGHT TO LEFT VENTRICLES (RV/LV) ON ECHOCARDIOGRAM AS A PREDICTOR OF HEMODYNAMIC SEVERITY OF PRECAPILLARY PULMONARY HYPERTENSION" will be handled by Associate Editor Tiago M Alfaro, MD, PhD.

You may check on the progress of your paper by logging on to the Editorial Manager as an author.

Enter these login details: Your username is: JBarros-583

<https://www.editorialmanager.com/pulmoe/l.asp?i=78677&l=EMZNH2DL>

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Editorial Manager

Pulmonology

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EM via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/pulmoe/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

APÊNDICE E – PULMONOLOGY



PULMONOLOGY

AUTHOR
INFORMATION PACK

OF CONTENTS

TABLE

- Description p.1
- Impact Factor p.1
- Abstracting and Indexing p.1
- Editorial Board p.1
- Guide for Authors p.3



ISSN: 2531-0437

DESCRIPTION

Pulmonology is the official journal of the Portuguese Society of Pulmonology (Sociedade Portuguesa de Pneumologia/SPP). The journal publishes 6 issues per year, mainly about respiratory system diseases in adults and clinical research. This work can range from peer-reviewed original articles to review articles, editorials, and opinion articles. The journal is printed in English, and is freely available in its web page as well as in Medline and other databases.

IMPACT FACTOR

2020: 3.575 © Clarivate Analytics Journal Citation Reports 2021

ABSTRACTING AND INDEXING

Directory of Open Access Journals (DOAJ)
Index Medicus

Scopus
Science Citation Index Expanded
Web of Science
Journal Citation Reports

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Nicolino Ambrosino, Istituti Scientifici Maugeri IRCCS, Montescano, Italy

APÊNDICE F – ACEITE DE PUBLICAÇÃO PELA *PULMONOLOGY*



Your Submission PULMOE-D-21-00250R2

De: Nicolino Ambrosino

Para: vianadebarros@uol.com.br

Cópia:

Cópia oculta:

Assunto: Your Submission PULMOE-D-21-00250R2

Enviada em: 16/11/2021 | 06:48

Recebida em: 16/11/2021 | 06:48

Ms. Ref. No.: PULMOE-D-21-00250R2

Title: RATIO OF THE RIGHT TO LEFT VENTRICLES (RV/LV) ON ECHOCARDIOGRAM AS A PREDICTOR OF HEMODYNAMIC SEVERITY OF PRECAPILLARY PULMONARY HYPERTENSION
Pulmonology

Dear Dr João Adriano de Barros,

The manuscript is almost ready, just shorten and make more palatable the title, avoiding abbreviations:

May I suggest something like: "Severity of precapillary pulmonary hypertension: predictive factor" or whatever you feel appropriate

If you are submitting a revised manuscript, please also:

a) Include a point by point reply of the reviewer comments

AND

b) File of the new version of the manuscript with the changes highlighted in yellow

AND

c) A clean (without corrections highlighted) version of the manuscript

Your revision is due by Nov 30, 2021.

To submit your revision, please do the following:

1. Go to: <https://www.editorialmanager.com/pulmoe/>

2. Enter your login details

3. Click [Author Login]

This takes you to the Author Main Menu.

4. Click [Submissions Needing Revision]

I look forward to receiving your revised manuscript.

Yours sincerely,

Nicolino Ambrosino

Editor-in-Chief

Pulmonology

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EM via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/pulmoe/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.



Your Submission PULMOE-D-21-00250R3

De: Nicolino Ambrosino

Para: vianadebarros@uol.com.br

Cópia:

Cópia oculta:

Assunto: Your Submission PULMOE-D-21-00250R3

Enviada em: 17/11/2021 | 06:10

Recebida em: 17/11/2021 | 06:10

Ms. Ref. No.: PULMOE-D-21-00250R3

Title: SEVERITY OF PRECAPILLARY PULMONARY HYPERTENSION: PREDICTIVE FACTOR
Pulmonology

Dear Dr João Adriano de Barros,

I am pleased to inform you that your paper "SEVERITY OF PRECAPILLARY PULMONARY HYPERTENSION: PREDICTIVE FACTOR" has been accepted for publication in Pulmonology.

Thank you for submitting your work to Pulmonology.

Yours sincerely,

Nicolino Ambrosino
Editor-in-Chief
Pulmonology

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EM via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/pulmoe/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

Submissions with an Editorial Office Decision for Author João Adriano de Barros, M.D. M.e

Page: 1 of 1 (1 total completed submissions)

Display 10 results per page.

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status	Date Final Disposition Set	Final Disposition
View Submission Author Response View Decision Letter Publishing Options Send E-mail	PULMOE-D-21-00250	SEVERITY OF PRECAPILLARY PULMONARY HYPERTENSION: PREDICTIVE FACTOR	Apr 16, 2021	Nov 17, 2021	Accept		

Page: 1 of 1 (1 total completed submissions)

Display 10 results per page.

<< Author Main Menu

You should use the free Adobe Reader 10 or later for best PDF Viewing results.

