

SUSANA HOETTE

**Avaliação do ventrículo direito nos
pacientes com hipertensão pulmonar**

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

Área de concentração: Pneumologia
Orientador: Prof. Dr. Rogério de Souza
Co-orientador: Prof. Dr. Marc Humbert

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Hoette, Susana

Avaliação do ventrículo direito em pacientes com hipertensão pulmonar /
Susana Hoette. -- São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pneumologia.

Orientador: Rogério de Souza.

Descritores: 1.Disfunção ventricular direita 2.Hipertensão pulmonar
3.Ventriculos cardíacos 4.Hemodinâmica

USP/FM/DBD-217/12

DEDICATÓRIA

Marcos e Anna, meus pais, vocês foram sempre exemplo de dedicação ao trabalho e aos estudos, exemplo de garra e de uma sede por conhecimento insaciável que me motivaram a vida toda. Esta tese é sem dúvida para vocês!

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes do ambulatório de Hipertensão Pulmonar do Incor, com quem aprendi muito sobre essa doença e sobre a vida.

A todos da secretaria de Pneumologia da USP, sempre dedicados e dispostos a nos ajudar a resolver todos os tipos de pepinos. Em especial a Solange e Lucia, por fazerem possível o ambulatório de hipertensão pulmonar acontecer e pelo carinho com que me tratam sempre. A Luciana e a Alessandra por toda a dedicação à pós-graduação. Mesmo quando eu estava longe, vocês estiveram disponíveis e me ajudaram muito! Muito obrigada a todos, eu gosto muito de você todos.

Ao meu querido chefe (Prof. Dr. Rogério de Souza)! Não sei nem como agradecer tudo que você fez por mim. Apostou em mim me convidando pra trabalhar com você no grupo, me incentivou à ir para a França, me ensinou muita medicina e os encantos de fazer pesquisa. Você, além de orientador, se transformou num grande amigo, que esteve ao lado em momentos difíceis e com quem dividi muitas risadas. Chefe, não tenho palavras pra agradecer toda confiança depositada em mim e todo carinho que você teve comigo, amo você.

Aos meus queridos amigos do grupo de Hipertensão Pulmonar: André, Bruno, Caio e Lu. Vocês me ensinaram muito, de hipertensão pulmonar, de companheirismo e de parceria. Muito obrigada também pela companhia nas divertidas viagens e principalmente por almoços nos quais

as risadas eram sempre presentes e faziam da quarta-feira o melhor dia da minha semana, gosto de mais de todos vocês e tenho muito orgulho de fazer parte desse grupo.

Ao Dr. Mario (Prof. Dr. Mario Terra) por toda a dedicação à disciplina e à pós-graduação e em especial aos residentes. Você foi sempre muito acessível e disponível e ainda tornou nossa residência muito mais divertida. Você fez possível a co-tutela, sem palavras pra te agradecer essa conquista. Obrigada por tantos encontros tão divertidos, eu aprendi muito sobre viagens e cervejas, você é um exemplo de vida para todos nós, te admiro muito!

Ao Dr. Carlos (Prof. Dr. Carlos Carvalho) pela dedicação e comprometimento com a disciplina que me encantaram na UTI pneumo e me levaram a querer fazer pneumologia como especialidade. Obrigada também pelo exemplo profissional e de vida e mais uma vez pelas divertidas noites com cervejas!

Aos meus pais, Marcos e Anna, vocês são exemplos também de vida pessoal, vocês me encantam com o gosto pelas viagens, com essa curiosidade pelo novo e pelo diferente e com a forma como estão vivendo a vida. Obrigada por estarem sempre tão disponíveis e serem sempre tão carinhosos. Muito obrigada principalmente pelo apoio durante a minha estadia na França, sem o suporte de vocês eu não teria conseguido. Vocês

são meus ídolos, meus dois pilares de sustentação. Amo vocês mais que tudo!

A minha irmã, Cristina, por ter estado sempre ao meu lado, dando força, incentivando. Suas escolhas são pra mim exemplo de como enfrentar a vida. Te admiro e te amo muito irmã!

Aos meus tios queridos, Kike e Maura, pelo apoio incondicional, pelo exemplo de dedicação a profissão e aos estudos e pelo carinho, sempre. Amo vocês tios do coração. Primas queridas, Adriana, Karina e Milena, obrigada pelo carinho, apoio e amizade sempre! Primas-irmãs, vocês são muito importantes pra mim!

As minhas amigas queridas: Mônica, Haydée, Adrienne, Juliana, Luciana e Ana. Mônica, você esteve comigo desde o primeiro pôster apresentado em congresso, sempre me dando força e me ajudando. Obrigada pelas viagens maravilhosas e por tantas noites divertidas tomando cerveja! Dede e Dri, amigas inseparáveis desde a residência, vocês estão sempre comigo apesar da distância. Ju, sua determinação e energia me encantaram desde o primeiro dia que te conheci, obrigada por estar ao meu lado sempre. Lu, você é um exemplo de coragem pra encarar as mais diversas situações, obrigada por estar sempre me apoiando. Ana, sem você a estadia na França não ia ser tão divertida e ainda ganhei uma grande amiga! Obrigada a todas por estarem sempre do meu lado, ouvindo, dando

apoio, incentivando, chorando e rindo juntas. Parceiras incondicionais e médicas exemplares. Amo vocês amigas irmãs!

À Camila, minha irmã do coração, seu amor à profissão e dedicação aos estudos sempre foram um grande estímulo pra mim. Obrigada pelos 20 anos de amizade incondicional: compreensão, colo sempre disponível e tantas lágrimas e gargalhadas divididas. Amo muito você amiga.

Aos meus queridos amigos de residência, André, Bruno e Daniel, que tornaram a residência muito mais prazerosa e divertida. André a sua parceria e amizade foram muito importantes, te admiro como pessoa e como médico, eu sinto muito a sua falta! Bruninho, você é e sempre foi meu xodó. Gosto de mais de você amigo. Dani, parceiro também de doutorado, você sabe que eu adoro você.

Ao meu amigo Pedro, por ter sido você que me fez começar a ter interesse em pesquisa e porque foi você quem me inscreveu na residência da USP, sem você eu não estaria nem em SP! E ao meu amigo Camilo, que esteve ao meu lado sempre e compartilhou a vida na Europa comigo. Saudades de você amigo.

Como não agradecer à pessoa que me fez acreditar de novo que o amor existe? Din, obrigada por estar do meu lado, por me querer fazer ser uma pessoa melhor a cada dia e pelo carinho, sempre. Obrigada por toda a

ajuda no final da tese. Quero você pra sempre do meu lado, amo você, de mais!

A todos do Hospital Antoine Béclère: Merci!

Merci a tous les patients français que ont été toujours disponible a faire les IRM et aussi sympa avec moi, merci beaucoup !

Denis, je n'ai pas les mots pour assez te remercier. Tu m'a accueilli, m'a appris à faire la recherche, m'a faire m'amuser et rigoler pendant les reunions de mardi après midi, tu etais a mon coté pour le Comité de Thèse et encore pour les articles. Tu es devenu un grand ami. Merci beaucoup pour tout. Deniiiiis, tu me manques beaucoup !

Prof. Marc Humbert et Prof. Gerard Simoneau, merci de m'avoir acueilli avec amabilité et merci pour l'exemple qui vous étiez de dedication à l'HTAP et à la recherche. Merci pour le suport toujours et pour la amitié.

Nicolas, merci pour tout que tu m'a appris en IRM, pour la patience avec mon français pourri, pour l'amitié et pour tout qui on a rigoler ensemble. Les après midi avec Denis et toi étaeint superb. Tu me manques beaucoup !

Merci a les manipulatrices de l'IRM de l'Hôpital Antoine Béclère pour m'avoir appris a faire l'IRM cardiaque, m'a appris le français et d'être devenus

mes amies. On a beaucoup rigolé ensemble, les mercredi après midi e vendredi matin étaient adorables, merci! Merci aussi a les infirmières du cate, de l'aile et de la REA pour tout l'aide avec les patients pour l'IRM. Sans vous cette recherche n'existerai pas.

Merci a toute la equipe de pneumologie de l'Hôpital Antoine Bécclère de m'avoir accueilli avec beaucoup d'affection et de m'avoir appris sur l'HTAP et sur la France. Florence, merci pour la amitié e pour partager le bureau avec moi. Larry, Xavier, Olivier, Gilles, David et Zizou vous êtes un exemple aussi a suivre, pour toute la dedication à les patients et à la recherche. Merci Phelipe Hervé de m'avoir appris a faire le cateterisme droit. Merci pour l'amabilité avec laquelle vous tous m'avez acueilli. Vous me manquez tous e beaucoup.

Dermot et Andrei, merci pour l'amitié et suport toujours a l'hôpital. Sven, merci pour partager les moments difcils avec moi, tu es un vrai ami ! Barbara, merci pour l'amitié et les exposition ensemble. Vous me manquez beaucoup mes amis! Christiane, je ne sais pas qu'est-ce que serai de moi sans toi a Paris. Tu m'a beaucoup aidé avec tout a l'hôpital des le premier jour. Merci pour les dîners ensemble et pour me faire rigoler quand j'étais triste. Tu est une grande amie. Merci!

Sumário

Lista de unidades

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1.INTRODUÇÃO	1
1.1 – Particularidades do ventrículo direito	3
1.2 – Resposta do ventrículo direito ao aumento da pós-carga	6
1.3 – O papel prognóstico da função ventricular direita na HP	9
1.4 – Avaliação não invasiva da função ventricular direita	11
2 . OBJETIVOS	19
2.1 – Objetivo principal	20
2.2 – Objetivo secundário	20
3. MÉTODOS	21
3.1 – População do estudo	22
3.2 – Avaliação hemodinâmica	23
3.3 – Ressonância magnética cardíaca	24
3.4 – Análise das imagens da ressonância cardíaca	25
3.5 – Análise estatística	31

4. RESULTADOS	32
4.1 – População incluída na análise	33
4.2 – Dados clínicos e hemodinâmicos	35
4.3 – Dados da ressonância cardíaca	39
4.4 – Correlações da FEVD com as variáveis hemodinâmicas	41
4.5 – Correlações da FEVD com os volume do ventrículo direito	43
4.6 – Correlações entre as áreas e os volumes do ventrículo direito	44
4.7 – Correlações entre FEVD, RVFAC e TAPSE	45
4.8 – Dados da ressonância cardíaca nos grupos com menor e maior gravidade hemodinâmica	46
4.9 – Correlações entre a FEVD, RVFAC e TAPSE nos grupos com menor e maior gravidade hemodinâmica	48
4.10 – Medidas de interdependência ventricular nos grupos com menor e maior gravidade hemodinâmica	50
4.11 – Comparação entre as curvas ROC para a capacidade da RVFAC e do TAPSE em diagnosticar disfunção grave de ventrículo direito	51
4.12 – Correlações entre FEVD, RVFAC e TAPSE em HAP e TEPCH	52
5. DISCUSSÃO	53
6. CONCLUSÃO	64
7. REFERÊNCIAS	66

Lista de Unidades

m^2	Metros quadrados
kg	Quilogramas
cm	Centímetros
mg/dl	Miligrama por decilitro
bpm	Batimentos por minuto
mmHg	Milímetros de mercúrio
L/min	Litros por minuto
$L/min/m^2$	Litros por minuto por metro quadrado
UW	Unidades Wood
mL	Mililitro
mm	Milímetro
mL/m^2	Mililitro por metro quadrado
cm/m^2	Centímetro por metro quadrado

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Características clínicas da população	36
Tabela 2 – Características hemodinâmicas da população	38
Tabela 3 – Dados da ressonância magnética cardíaca	40
Tabela 4 – Comparação dos dados da ressonância magnética cardíaca entre o grupo com menor e maior gravidade hemodinâmica	47
Tabela 5 – Medidas de interdependência ventricular nos grupos com maior e menor gravidade hemodinâmica	50

Lista de Figuras

Figura 1 – Áreas diastólica e sistólica finais do ventrículo direito	27
Figura 2 – Áreas diastólicas finais dos ventrículos direito e esquerdo	28
Figura 3 – TAPSE	29
Figura 4 – Índice de excentricidade do ventrículo esquerdo	30
Figura 5 – Fluxograma da seleção da população incluída para análise	34
Figura 6 – Correlações da FEVD com as variáveis hemodinâmicas	42
Figura 7 – Correlações da FEVD com os volumes do ventrículo direito	43
Figura 8 – Correlações entre as áreas e os volumes do ventrículo direito	44
Figura 9 – Correlações entre FEVD, RVFAC e TAPSE	45
Figura 10 – Correlações entre FEVD, TAPSE e RVFAC nos grupos com menor e maior gravidade hemodinâmica	47

Figura 11 – Comparação das curvas ROC para a capacidade da RVFAC e do TAPSE em diagnosticar disfunção grave do VD

Resumo

Hoette, S. Avaliação do ventrículo direito em pacientes com hipertensão pulmonar (tese). São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (2012).

Introdução: A fração de ejeção do ventrículo direito (FEVD) é um importante fator prognóstico em pacientes com hipertensão pulmonar (HP), porém a sua medida é complicada e demorada devido à complexidade anatômica do ventrículo direito (VD). O TAPSE (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*) é um bom índice da FEVD, mas ele avalia apenas o componente longitudinal da contração ventricular direita. A RVFAC (*Right Ventricular Fractional Area Change*) parece ser um melhor índice da FEVD por incluir os componentes longitudinal e transversal da contração ventricular direita. O objetivo deste estudo foi avaliar a performance da RVFAC de acordo com a gravidade do acometimento hemodinâmico em dois grupos distintos de pacientes portadores de HP pré-capilar: hipertensão arterial pulmonar (HAP) e tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo (TEPCH).

Métodos: 62 pacientes realizaram cateterismo cardíaco direito e ressonância magnética cardíaca em ± 72 h. As áreas sistólica e diastólica finais do ventrículo direito (ASFVD, ADFVD), a área diastólica final do ventrículo esquerdo (ADFVE) e o TAPSE foram medidos nas imagens de quatro

cavidades. A RVFAC (ADFVD-ASFVD/ADFVD) e a relação entre as áreas diastólica finais ventriculares (ADFVD/ADFVE) foram calculadas. Os diâmetros entre as paredes livre e septal (dL-S) e antero-posterior (dA-P) do ventrículo esquerdo (VE) foram medidos nas imagens em eixo curto e o índice de excentricidade do VE (IE) foi calculado ($=dA-P/dL-S$). A FEVD foi calculada a partir de imagens consecutivas de 6mm no eixo curto.

Resultados: A população tinha 58 anos em média, a maioria era do sexo feminino e estava em classe funcional III, 23 tinham HAP e 39 TEPCH. A FEVD apresentou correlações fracas com as medidas hemodinâmicas de sobrecarga e de função do VD. A RVFAC apresentou melhor correlação ($R^2=0,65$, $p < 0,001$) do que o TAPSE ($R^2=0,35$, $p<0,001$) com a FEVD e melhor capacidade para estimar $FEVD<35\%$ do que o TAPSE (TAPSE: AUC 0,73 e RVFAC: AUC 0,93, $p=0,0065$). Dividimos a população pela mediana da resistência vascular pulmonar (RVP) e observamos que no grupo com maior gravidade hemodinâmica essa diferença se acentuou: no grupo com $RVP<8,5UW$ (RVFAC: $R^2=0,66$, $p<0,001$ e TAPSE: $R^2=0,30$, $p=0,002$) e no grupo com $RVP>8,5UW$ (RVFAC: $R^2=0,51$, $p<0,001$ e TAPSE: $R^2=0,14$, $p=0,041$). O grupo com $RVP>8,5UW$ apresentou maior ADFVD/ADFVE e maior IE. As correlações da RVFAC e TAPSE com FEVD foram semelhantes entre os grupos HAP e TEPCH.

Conclusão: A RVFAC se correlacionou melhor com a FEVD do que o TAPSE tanto no grupo com menor como no grupo com maior gravidade

hemodinâmica. No grupo com maior gravidade as correlações da RVFAC com a FEVD foram ainda mais significativas, não havendo diferenças na performance da RVFAC entre os pacientes com HAP e TEPCH. A RVFAC foi um melhor índice da FEVD talvez por incluir o movimento transversal da contração ventricular.

Descritores: disfunção ventricular direita, hipertensão pulmonar, ventrículos cardíacos, hemodinâmica.

Summary

Hoette, S. Right ventricle evaluation in pulmonary hypertension (tese). São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (2012).

Introduction: The right ventricular ejection fraction (RVEF) is a surrogate marker in pulmonary hypertension (PH), but its measurement is complicated and time consuming. The TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) is a good index of RVEF, though it measures only the longitudinal component of right ventricular contraction. The RVFAC (Right Ventricular Fractional Area Change) seems to be a better index of RVEF because it takes into account the longitudinal and the transversal components of right ventricular contraction. The aim of our study was to evaluate the RVFAC performance according to hemodynamic severity in two groups of patients with PH: pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH).

Methods: Sixty-two patients with PAH and CTEPH underwent right heart catheterization and cardiac MR in a 72-hour delay. The right and left ventricle end diastolic areas (RVEDA, LVEDA), the right ventricle end systolic area (RVESA) and TAPSE were measured in the four chamber view. The RVFAC ($=RVEDA-RVESA/RVEDA$) and the RVEDA/LVEDA relationship were calculated. The diameter between the left ventricle (LV) free wall and the septum (dF-S) and the diameter between the LV anterior and posterior walls

(dA-P) were measured and the LV eccentricity index (EI) was calculated ($=dA-P/dF-S$). The RVEF was calculated by using 6 mm RV short axis cines.

Results: The population had mean age of 58 years with female majority, most of the patients were in functional class III, 23 had PAH and 39 CTEPH. The RVEF was weakly correlated to the hemodynamic variables of RV afterload and function. The RVFAC was more strongly correlated to RVEF ($R^2=0.65$, $p<0.001$) than TAPSE ($R^2=0.35$, $p<0.001$). RVEF $<35\%$ was better predicted by RVFAC than TAPSE (TAPSE: AUC 0.73 and RVFAC: AUC 0.93, $p=0.0065$). We divided the population by the median of the pulmonary vascular resistance (PVR) and we observed that in the group with worse hemodynamic severity this difference increased: in the group with $PVR<8,5WU$ (RVFAC: $R^2=0.66$, $p<0.001$ and TAPSE: $R^2=0.30$, $p=0.002$) and in the group with $PVR>8,5 WU$ (RVFAC: $R^2=0.51$, $p<0.001$ and TAPSE: $R^2=0.14$, $p=0.041$). The group with $PVR>8,5WU$ had an increased RVEDA/LVEDA and an increased EI. There was no differences in the RVEF relationships between the groups of PAH and CTEPH.

Conclusion: The RVFAC was better correlated to RVEF than TAPSE in the groups with less severe and more severe hemodynamics. In patients with increased hemodynamic severity RVFAC performed even better, there was no difference in the performance of RVFAC in PAH or CTEPH. RVFAC was a better index of RVEF possibly because it takes into account the transversal component of right ventricular function.

Descriptors: right ventricular dysfunction, pulmonary hypertension, cardiac ventricles, hemodynamics.

INTRODUÇÃO

A importância do ventrículo direito (VD) foi subestimada até recentemente. Trabalhos experimentais em modelo de cães com pericárdio aberto mostravam que não havia redução do débito cardíaco ou aumento da pressão venosa sistêmica quando VD era cauterizado e perdia sua função contrátil¹. Assim, durante mais de quatro décadas, o VD foi considerado como tendo uma função de condução passiva com insignificante relevância circulatória. Na década de 80, estudos em modelos de cães com tórax fechado mostraram comprometimento hemodinâmico significativo no infarto de VD². Nesta época, estudos clínicos começaram a mostrar também o maior risco de morte, arritmia e choque cardiogênico em pacientes com infarto de VD³.

O papel do VD passou a ser então reconsiderado, levantando a hipótese de que os modelos iniciais não encontravam alterações com a exclusão do VD porque não levavam em conta a interdependência ventricular, uma vez que esses eram baseados em modelos com pericárdio aberto¹. A partir de então, a função do VD começou a ganhar importância e em 2006 o Instituto Nacional de Coração, Pulmão e Sangue nos Estados Unidos identificou a fisiologia do ventrículo direito como prioridade na pesquisa cardiovascular^{1,4}.

1.1. Particularidades do ventrículo direito

Em condições normais, o VD, ao contrario do ventrículo esquerdo (VE), está acostumado a um regime de baixa pressão porque a circulação pulmonar tem características bastante diferentes da circulação sistêmica. A principal característica da circulação pulmonar é a capacidade de acomodar grandes aumentos de volume sanguíneo sem elevação da pressão do circuito. Isso é possível pela distensibilidade dos vasos pulmonares e pelo recrutamento de capilares⁵. Essa elevada complacência da circulação pulmonar associada a uma baixa resistência vascular pulmonar (RVP) (cerca de um sexto da resistência vascular sistêmica) faz com que o lado direito do coração trabalhe com pressões bastante inferiores do que o lado esquerdo^{6,7}. As características anatômicas do VD diferem muito das do VE; o VD tem paredes finas e bastante trabeculadas e possui formato semilunar ou em crescente. Já o VE tem formato concêntrico e paredes bem mais espessas (a massa miocárdica do VD é aproximadamente um quarto da massa do VE).

A perfusão sanguínea também se dá de forma diferente entre o VD e o VE. O fluxo na artéria coronária descendente anterior tem padrão bifásico, sendo praticamente nulo durante a sístole, e significativo apenas durante a diástole, estando assim a perfusão miocárdica do VE limitada à diástole. Já o fluxo da artéria coronária direita tem padrão monofásico permanecendo

praticamente inalterado durante a sístole e a diástole, garantindo perfusão miocárdica ao VD durante todo o ciclo cardíaco⁴.

Estas diferenças anatômicas proporcionam ao VD uma complacência muito maior do que a do VE e o levam a responder de forma diferente aos insultos. O VD responde de formas diferentes quando ocorre aumento de pressão ou de volume e também dependendo da rapidez com que o insulto se instala, seja de forma aguda ou crônica; tendendo a tolerar melhor sobrecarga de volume do que de pressão. Quando ocorre aumento súbito da pós-carga o VD dilata significativamente e o volume sistólico diminui quase que linearmente com o aumento da pós-carga. Assim, um VD normal é incapaz de gerar pressões de artéria pulmonar maiores que 40mmHg quando ocorre aumento abrupto na pós-carga. Em contrapartida, o VD consegue lidar bem com aumentos significativos de volume, mesmo que de forma abrupta. Aumentos súbitos em fluxo, como ocorre no exercício físico, não levam a aumentos significativos da pressão arterial pulmonar⁵.

Uma causa importante de sobrecarga ventricular direita é a hipertensão pulmonar (HP). A HP é definida pelo achado de elevação da pressão pulmonar média (PAPm \geq 25 mmHg) no cateterismo cardíaco direito e a sua classificação diagnóstica engloba achados hemodinâmica e fisiopatológicos⁸. Quando a pressão da artéria pulmonar ocluída (PAPo) é $>$ 15 mmHg a HP é pós-capilar e classificada no grupo 2 da classificação diagnóstica que consiste na HP causada por doença do coração esquerdo.

Os outros 4 grupos da classificação diagnóstica envolvem a HP com PAPo \leq 15 mmHg, chamada HP pré-capilar. O grupo 1 é denominado hipertensão arterial pulmonar (HAP) e engloba HAP classificadas como: idiopática, hereditária, induzida por drogas ou toxinas, hipertensão persistente do recém-nascido, doença pulmonar veno-oclusiva e/ou hemangiomatose capilar pulmonar e HAP associadas a doença do tecido conjuntivo, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, hipertensão portal, cardiopatia congênita, esquistossomose e anemia hemolítica crônica. A HP causada por doença pulmonar e/ou hipoxemia pertence ao grupo 3 e o grupo 4 consiste no tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo (TEPCH). No grupo 5 são classificados os casos de HP com mecanismos multifatoriais não esclarecidos⁹.

1.2. Resposta do ventrículo direito ao aumento da pós-carga

Quando ocorre aumento da pós-carga o VD precisa se adaptar. Ocorre dilatação da cavidade ventricular, o que modifica sua forma inicial semilunar, deixando-o mais parecido com o VE, ou seja, mais concêntrico. O septo interventricular fica retificado podendo haver abaulamento e compressão da cavidade ventricular esquerda. A hipertrofia da parede muscular é outra importante alteração que ajuda o VD a vencer o aumento da RVP. Estudos experimentais mostram hipertrofia ventricular direita em apenas 96 horas de sobrecarga e aumento significativo da massa muscular do VD em 7 dias de hipóxia, sendo esse aumento progressivo, caso o estímulo seja mantido^{5,10}.

A maior massa muscular do VD leva ao aumento da demanda de oxigênio; porém, a oferta de oxigênio está associada à perfusão coronária do VD e esta se encontra alterada conforme a massa muscular do VD aumenta. Em pacientes com HP e hipertrofia do VD, o fluxo na artéria coronária direita muda de padrão; passa do padrão monofásico para o padrão bifásico, como o apresentado pela artéria coronária descendente anterior. O VD passa então a ser perfundido somente durante a diástole, como o VE. Essa mudança no fluxo coronariano é diretamente proporcional aos aumentos da pressão sistólica do VD e de sua massa muscular⁴.

A resposta do VD ao incremento da pós-carga varia mesmo dentro de subgrupos da HP, podendo a disfunção ventricular direita estar presente de forma mais precoce em alguns grupos, mesmo que o padrão hemodinâmico seja similar². Existe diferença na contratilidade cardíaca entre pacientes com HAP idiopática e associada à esclerose sistêmica, apesar dessas duas patologias estarem classificadas no mesmo grupo na classificação diagnóstica da HP. Overbeek et al.¹¹ mostraram que os pacientes com esclerose sistêmica apresentavam menor contratilidade ventricular direita que os pacientes com HAP apesar da mecânica vascular semelhante nos dois grupos; não havia diferença significativa na RVP nem na complacência vascular pulmonar. Essa diferença na contratilidade ventricular estaria associada à variação do acometimento do miocárdio entre essas duas patologias, como a presença de fibrose miocárdica e o envolvimento de vasos coronários intramiocárdicos.

Desta forma, acredita-se que o aumento da pós-carga induz alterações na morfologia, na massa muscular e na perfusão do VD, sendo que a dilatação do VD pode ainda levar a alterações na complacência do VE, pelo abaulamento septal. Todos estes fatores associados contribuem para a redução do débito cardíaco, que leva à diminuição da pressão de perfusão coronária. O aumento da massa miocárdica associado às mudanças na perfusão coronária podem causar isquemia relativa, piorando ainda mais a performance do VD, gerando assim um ciclo vicioso, com auto-agravamento¹².

Define-se, portanto, como disfunção do VD, o conjunto de alterações estruturais ou funcionais que levam ao comprometimento do enchimento ou da contração ventricular direita. Já a falência do VD se refere à síndrome clínica complexa que resulta destas alterações¹². As principais manifestações clínicas desta síndrome são: retenção hídrica, que pode levar a edema periférico, ascite e anasarca; redução da reserva sistólica e baixo débito cardíaco, que pode levar a intolerância ao exercício físico e fadiga; e arritmias atrial e ventricular.

A capacidade funcional do VD é o principal determinante do prognóstico na HP. Enquanto o VD consegue manter o débito cardíaco (DC), apesar de aumentos na pós-carga, o paciente permanece pouco sintomático². A função ventricular direita é, portanto, fundamental nos pacientes com HP.

1.3. O papel prognóstico da função ventricular direita na hipertensão pulmonar

Estudos têm comprovado que a função do VD é um importante fator prognóstico na HP². As medidas do índice cardíaco e do volume sistólico do VD já foram estabelecidos como marcadores de sobrevida nesta doença^{13,14}. van de Veerdonk et al.¹⁵ mostraram que pacientes com HP e disfunção grave de VD, definida por uma fração de ejeção (FEVD) menor do que 35%, tiveram sobrevida pior independente da RVP apresentada na avaliação inicial. No seguimento desses pacientes, a diminuição da FEVD foi marcador de pior prognóstico enquanto o aumento da RVP não teve papel prognóstico. Ou seja, independente do comprometimento hemodinâmico, o fator prognóstico mais importante foi a maneira como o VD conseguiu lidar com esse aumento de pós-carga.

Em um estudo mais recente também em pacientes com HP, o mesmo grupo comparou pacientes com sobrevida maior do que cinco anos (grupo dos sobreviventes) com pacientes que morreram entre 1 e cinco anos (grupo dos não sobreviventes) da avaliação inicial¹⁶. O grupo dos não sobreviventes apresentava FEVD significativamente menor no momento da inclusão no estudo do que o grupo dos sobreviventes. A FEVD permaneceu estável entre a avaliação inicial e após um ano de tratamento no grupo dos sobreviventes, porém apresentou redução progressiva no grupo dos não

sobreviventes, reforçando a importância da FEVD como fator prognóstico nos pacientes com HP.

A sobrevida dos pacientes com HP varia não só entre os diferentes grupos, mas também dentro de cada um dos grupos existentes da classificação diagnóstica. A sobrevida dos pacientes com HAP associada à doença do colágeno é inferior a de pacientes com HAP idiopática que por sua vez é inferior a de pacientes com HAP associada à cardiopatia congênita¹³. Recentemente, Fernandes et al.¹⁷ mostraram que os pacientes com HAP associada à esquistossomose apresentaram sobrevida maior do que pacientes com HAP idiopática. Se a função ventricular direita varia entre as patologias associadas a HP¹¹, talvez o acometimento miocárdico distinto seja um fator que contribua para essa diferença de sobrevida.

1.4. Avaliação não invasiva da função ventricular direita

A fração de ejeção é considerada o método padrão para se avaliar a função ventricular de forma não invasiva. Para o cálculo da fração de ejeção é necessário que sejam medidos os volumes sistólico e diastólico finais. A medida dos volumes é realizada pelo contorno da borda endocárdica no final da sístole e da diástole em diversos cortes paralelos, da base ao ápice dos ventrículos. Este processo é trabalhoso e demorado¹⁸. A avaliação da FEVD é ainda mais complicada do que do VE pela complexidade anatômica do VD. A parede mais trabeculada do VD dificulta a definição da borda endocárdica e o formato semilunar dificulta o desenvolvimento de modelos geométricos para o cálculo da sua função de forma automatizada¹⁹. A posição retroesternal ainda atrapalha a aquisição de boas imagens do VD pela ecocardiografia, já que a janela acústica é prejudicada pela interposição do esterno²⁰.

Pelas dificuldades técnicas que existem para a determinação da função do VD, formas para estimar a sua função que dispensam o cálculo da FEVD começaram a gerar interesse²¹. Para tal foi necessário compreender melhor a forma como se dá a contração do mesmo.

Estudos da década de 50 já mostravam o interesse em entender como ocorria a contração cardíaca. Rushmer et al.²² fizeram um dos primeiros estudos que mostrou diferença na contração do VD e do VE em

cães. Eles suturaram pequenos pedaços de fio de metal na parede do VD e do VE e depois fizeram imagens com cinefluorografia. A análise das imagens permitiu identificar o principal eixo de aproximação desses pedaços de metal, definindo assim qual era o principal eixo de encurtamento das fibras musculares nas cavidades cardíacas. O VD se caracterizou principalmente pela aproximação das peças no sentido longitudinal, ou seja, o movimento da base em direção ao ápice do coração²².

Recentemente, o uso de uma técnica mais moderna com a inserção de cristais microtransdutores ultrassônicos possibilitou uma análise mais detalhada da contração cardíaca. Leather et al.²³ associaram essa técnica com monitorização hemodinâmica e infundiram volume ou garrotearam a artéria pulmonar para avaliar a resposta a mudanças na pré e pós-carga do VD. O estudo mostrou que a variação no volume sistólico apresentou correlação forte com a variação dos microtransdutores no eixo longitudinal e fraca com a variação no eixo transversal. As variações na pré e pós-carga também se correlacionaram melhor com a variação no eixo longitudinal do que no eixo transversal. Os autores concluíram então que a contratilidade regional longitudinal refletia melhor a contratilidade global do VD do que a transversal.

Com base nesses achados, a avaliação da contratilidade longitudinal parecia ser a melhor forma de estimar a função global e assim a medida da movimentação do anel tricúspide foi estudada como forma de estimar a

FEVD já que refletia o movimento longitudinal, ou seja, o movimento da base em direção ao ápice cardíaco²⁴.

Uma maneira de se aplicar esse conceito clinicamente é a avaliação do padrão de movimentação da válvula tricúspide. A medida do TAPSE (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*) é rápida e fácil de ser obtida, não requer o delineamento da borda interna do miocárdio e ainda é altamente reprodutível²⁵. Ueti et al.²⁶ compararam a medida do TAPSE realizadas por ecocardiografia com a medida da fração de ejeção pela angiografia de radionuclídeos e encontraram forte correlação entre as duas medidas. A medida do TAPSE ainda apresentou boa capacidade em discriminar pacientes com boa função daqueles com disfunção de VD. Estudos com acompanhamento de longo prazo mostraram que o TAPSE é também um bom marcador prognóstico nas cardiopatias²⁷.

Na HP, esse índice também se mostrou útil. Forfia et al.²⁴ estudaram o TAPSE em 63 pacientes com HP. O TAPSE apresentou alta sensibilidade e especificidade como indicador de volume sistólico reduzido. Pacientes com TAPSE menor que 1.8 cm apresentaram menor índice cardíaco e menor trabalho sistólico de VD, ou seja, disfunção ventricular direita mais avançada. A sobrevida foi significativamente menor nos pacientes com TAPSE menor que 1,8 cm do que nos paciente com mais de 1,8 cm. Quando o TAPSE inicial era menor que 1,5 cm os pacientes apresentaram

mortalidade ainda maior. Assim, a medida do TAPSE mostrou ser também marcador de prognóstico em HP.

Brown S et al.²⁸ analisaram as áreas diastólica e sistólica finais do VD para avaliar os componentes longitudinal e transversal da contração ventricular. Em relação à área total reduzida entre a diástole e a sístole, o maior percentual de redução de área aconteceu no eixo longitudinal (77%). Quando analisaram o grupo com HP o achado foi semelhante: o principal componente na contração do VD continuou sendo o encurtamento longitudinal. Mas o interessante foi que quando comparado ao grupo controle, a importância do componente transversal foi significativamente mais importante no grupo HP (componente transversal representou 37% da redução total da área no grupo HP contra 23% no grupo controle). Quando um subgrupo de pacientes com HP foi analisado antes e após tratamento, a melhora na função ventricular direita esteve associada a ganho principalmente no componente longitudinal. Os autores concluem que o principal componente da contração do VD é o longitudinal em sujeitos normais e nos pacientes com HP e que a resposta à redução na pós-carga se reflete também no componente longitudinal.

Entretanto, os dados desse estudo²⁸ mostram que nos pacientes com HP o componente transversal é proporcionalmente mais importante do que nos controles, levantando a hipótese que neste grupo de pacientes o componente transversal não deve ser desprezado. Essa hipótese é

reforçada por outros estudos que não encontraram relação tão significativa do TAPSE com a função ventricular direita. Anevkar et al.²⁹ encontrou correlação fraca entre a medida do TAPSE pelo ecocardiograma e a FEVD medida por ressonância nuclear magnética cardíaca (RMC). Em pacientes com HP, o TAPSE apresentou correlação também apenas fraca com a FEVD quando ambos foram medidos pela RMC³⁰ e moderada quando ambos foram medidos pelo ecocardiograma tri-dimensional³¹.

A RMC vem ganhando importância no estudo do VD e na HP. Os avanços nas técnicas de aquisição e processamento das imagens de RMC representaram um grande avanço na avaliação do VD, pois a RMC é um método não invasivo e com elevada resolução espacial que permite a avaliação do VD de forma tridimensional²⁰. Este exame promove visualização tomográfica detalhada da morfologia do VD além de oferecer definição nítida entre o miocárdio e o sangue intracavitário. Estudos já validaram as medidas dos volumes, massa muscular e FEVD por RMC. A RMC é considerada hoje o padrão ouro para a avaliação não invasiva do VD^{12,19}.

Estudos utilizando RMC mostraram que pacientes com HP, quando comparados a grupo controle, apresentam aumento significativo dos volumes sistólico e diastólico finais e da massa muscular do VD, assim como redução significativa da FEVD³². Essas diferenças tiveram papel prognóstico na HP. Em pacientes com HP que tiveram RMC realizada no início do

acompanhamento e um ano após, a redução no volume sistólico, o aumento do volume diastólico final do VD e a diminuição do volume diastólico final do VE foram fatores fortemente preditores de falência de tratamento e mortalidade¹⁴.

Kind T et al.³⁰ usaram as imagens de RMC no corte de quatro cavidades e estudaram a variação entre sístole e diástole dos componentes longitudinal e transversal. Para avaliar o componente transversal, eles traçaram segmentos entre a parede livre e septo e, para avaliar o componente longitudinal, segmentos do anel tricúspide ao ápice cardíaco. Esse estudo mostrou que a redução no componente transversal teve melhor correlação com a FEVD do que a redução no sentido longitudinal em pacientes com HP. Eles ainda mostraram que quando comparados a um grupo controle, os pacientes com HP apresentam diferença no padrão de contração. A contração no eixo transversal apresenta maior redução nos segmentos apicais em indivíduos normais. Nos pacientes com HP essa diferença ocorre principalmente nos segmentos próximos a base do coração. O estudo conclui que o movimento transversal nos pacientes com HP se correlaciona melhor com a medida da função global do VD do que a medida do movimento longitudinal, pela RMC. Os autores acreditam que esse achado está associado ao fato do movimento transversal incluir o movimento septal. Quando a pós-carga aumenta e o VD dilata, o septo acaba sendo empurrado em direção ao VE e esse abaulamento septal não é levado em conta quando apenas o componente longitudinal é medido.

Assim outras formas de se estimar a FEVD continuaram a ser pesquisadas, entre elas a RVFAC (*Right Ventricular Fractional Area Change*). A RVFAC expressa o percentual de variação entre as áreas diastólica e sistólica finais do VD (ADFVD e ASFVD, respectivamente). As imagens são obtidas no corte de quatro-cavidades no eixo longitudinal e apenas duas imagens, a diastólica final e a sistólica final, são usadas. Para a determinação da RVFAC, ainda é necessário fazer o contorno da borda endocárdica, porém, como esse contorno é feito em apenas duas imagens, sua medida se torna muito mais rápida do que a da FEVD, que requer contorno em diversos cortes. O processo para o cálculo da RVFAC pode ser de 8 a 12 vezes mais rápido do que a determinação da FEVD¹⁶. A RVFAC, por ser uma medida bidimensional, engloba os componentes longitudinal e transversal da contração ventricular, incluindo a movimentação septal. Os estudos mostraram que ela tem boa correlação com a função ventricular direita medida pela RMC e ainda se mostrou ser um fator prognóstico em cardiopatias^{29,33}. Essa ferramenta começou então a ser estudada em pacientes com HP.

O estudo já mencionado de Kind et al.³⁰ mostrou forte correlação deste índice com a FEVD ($R^2 = 0,76$, $p < 0,001$) e o estudo de Mauritz et al.¹⁶ mostrou o valor prognóstico da RVFAC em pacientes com HP. A RVFAC parece ser melhor do que o TAPSE como índice da FEVD em pacientes com HP por incluir o movimento transversal enquanto que o

TAPSE avalia apenas o movimento longitudinal. No entanto, não se sabe qual o comportamento dessa medida em grupos com diferente comprometimento hemodinâmica e como ela se comporta nas diferentes etiologias de HP.

OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

Avaliar a performance da RVFAC de acordo com a gravidade do acometimento hemodinâmico em dois grupos distintos de pacientes portadores de hipertensão pulmonar pré-capilar: HAP e TEPCH.

2.2. Objetivo secundário

Comparar a performance da RVFAC com a do TAPSE como índices da FEVD.

MÉTODOS

3.1. População do estudo

A população estudada consistiu nos pacientes encaminhados para avaliar possível doença vascular pulmonar no Centro de Referência Francês para HP, o Hospital Antoine Bécclère, em Clamart, na França, vinculado à Universidade de Paris XI. Todos os pacientes que eram avaliados pela primeira vez neste centro e que tinham indicação de cateterismo cardíaco direito foram entrevistados para realização de RMC. Pacientes que concordavam em participar do estudo realizavam então a ressonância cardíaca.

Os critérios de inclusão foram: idade maior que 18 anos, HP pré-capilar ao cateterismo cardíaco direito (caracterizada pela presença de PAPm \geq 25 mmHg e pressão da artéria pulmonar ocluída \leq 15 mmHg), RMC realizada em até 72 horas da realização do cateterismo cardíaco.

Os critérios de exclusão foram: gravidez, as contra-indicações para realização de ressonância cardíaca (claustrofobia conhecida, marcapasso ou desfibrilador implantável, clip de aneurisma cerebral, fragmento metálico ocular e implante coclear, obesidade mórbida), presença de hipertensão pulmonar associada a doenças pulmonares crônicas ou com componente multifatorial ou incerto.

3.2. Avaliação hemodinâmica

Todos os pacientes incluídos na análise final foram submetidos a cateterismo cardíaco direito. O cateterismo era realizado no laboratório de hemodinâmica do próprio centro por pneumologistas especialistas em HP. Os pacientes ficavam em posição supina e o cateter da artéria pulmonar era inserido através de punção venosa do membro superior direito ou da veia jugular interna direita. A medida da PAPo era realizada com o balão insuflado na artéria pulmonar após confirmação por radioscopia de que o cateter estava adequadamente posicionado. O débito cardíaco foi medido pelo método de termodiluição e a média de três medidas foi considerada. Eram registradas as pressões de átrio direito, ventrículo direito e da artéria pulmonar (PAP), assim como a frequência cardíaca. Amostra de sangue venoso misto, ou seja, da artéria pulmonar, foi coletado em 57 pacientes. A RVP foi calculada: $RVP=(PAPm-PAPo)/DC$. O volume sistólico foi calculado de acordo com a fórmula: $VS=DC/FC$. A complacência vascular pulmonar foi calculada pela divisão do volume sistólico pela pressão de pulso (PAP sistólica – PAP diastólica).

3.3. Ressonância magnética cardíaca

Os exames foram realizados em equipamento de 1,5 Tesla de campo principal (Magnetom Avanto, Siemens Medical Solutions, Germany) com sincronização eletrocardiográfica e em pausa inspiratória. As imagens cardíacas foram adquiridas no eixo curto e no eixo longo do VE através da técnica de SSFP (*balanced steady-state free precession pulse sequence*). Uma seqüência de imagens em eixo curto foi adquirida da base ao ápice do VE com intervalos de aproximadamente 5 mm, totalizando em média 10 cortes para cobrir todo o VE. Para análise do VD, outra seqüência de imagens cortes de 6 mm de espessura, contíguos, ou seja, sem intervalos, foi adquirida em paralelo ao plano da valva tricúspide, da base ao ápice do VD. As imagens em quatro cavidades foram adquiridas no eixo longo que foi realizado perpendicularmente ao eixo curto. Imagens de cine-ressonância da artéria pulmonar foram também adquiridas.

3.4. Análise das imagens da ressonância cardíaca

Todas as imagens foram analisadas por um radiologista que desconhecia os resultados do cateterismo cardíaco e os diagnósticos dos pacientes.

A ASFVD e a ADFVD foram determinadas através do delineamento manual da borda endocárdica do VD nas imagens em quatro-cavidades (Figura 1). A RVFAC foi calculada: $RVFAC = 100 \times (ADFVD - ASFVD) / ADFVD$. A área diastólica final do VE (ADFVE) também foi determinada pelo delineamento manual da borda endocárdica nas imagens em quatro cavidades e a relação ADFVD/ADFVE determinada (Figura 2). A medida do TAPSE foi realizada também no corte de quatro-cavidades e a distância percorrida pelo anel da válvula tricúspide foi medida entre a sístole e a diástole máximas do VD (Figura 3). O diâmetro entre as paredes anterior e posterior (dA-P) e entre as paredes livre e septal (dL-S) do VE foram medidos nas imagens em eixo curto na sístole máxima e na diástole máxima do VE. O índice de excentricidade (IE) do VE foi calculado: $IE = dA-P / dL-S$ (Figura 4).

Para o cálculo da fração de ejeção, as áreas sistólicas e diastólicas finais do VE e VD foram delineadas nas imagens em eixo curto, possibilitando a determinação dos volumes sistólico e diastólicos finais dos

mesmos. O software ARGUS (versão VA 50C, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) foi utilizado para cálculo das frações de ejeção ventricular.

O diâmetro do tronco da artéria pulmonar foi medido e as áreas máximas e mínimas da artéria pulmonar (A_{maxAP} e A_{minAP} , respectivamente) foram determinadas para o cálculo da pulsatilidade da artéria pulmonar ($Pulsat AP = 100 \times (A_{maxAP} - A_{minAP}) / A_{minAP}$).

Figura 1. Áreas diastólica e sistólica finais do ventrículo direito.

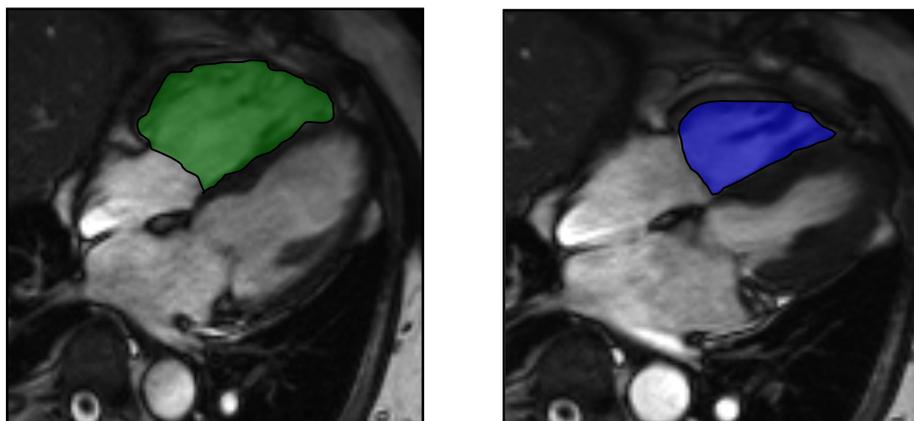


Imagem em corte de quatro cavidades: à esquerda, a área diastólica final (em verde) na diástole máxima e à direita, a área sistólica final (em azul) na sístole máxima do VD.

Figura 2. Áreas diastólicas finais dos ventrículos direito e esquerdo.

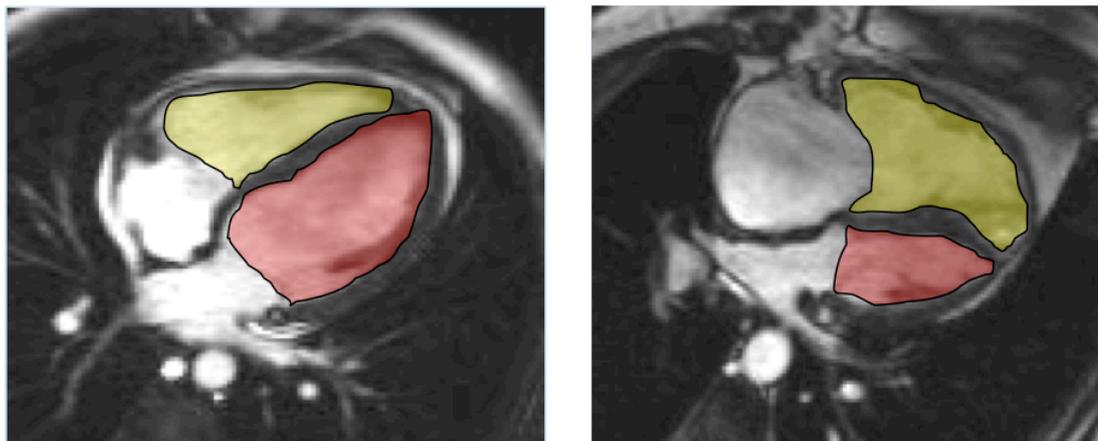


Imagem em corte de quatro cavidades mostrando as áreas diastólicas finais do VD (em amarelo) e diastólicas finais do VE (em vermelho). À esquerda: $ADFVD/ADFVE = 0,59$ em paciente sem HP (PAPm = 10 mmHg). À direita: $ADFVD/ADFVE = 2,28$ em paciente com HP (PAPm = 51 mmHg).

Figura 3. TAPSE.

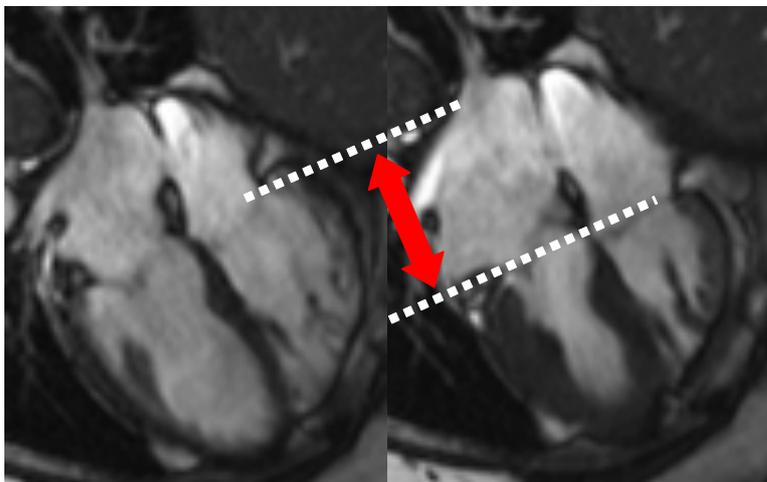


Imagem em corte de quatro cavidades: à esquerda na diástole máxima e à direita na sístole máxima do VD. A seta em vermelho indica a distância percorrida pelo anel da válvula tricúspide da base em direção ao ápice cardíaco.

Figura 4. Índice de excentricidade do ventrículo esquerdo.

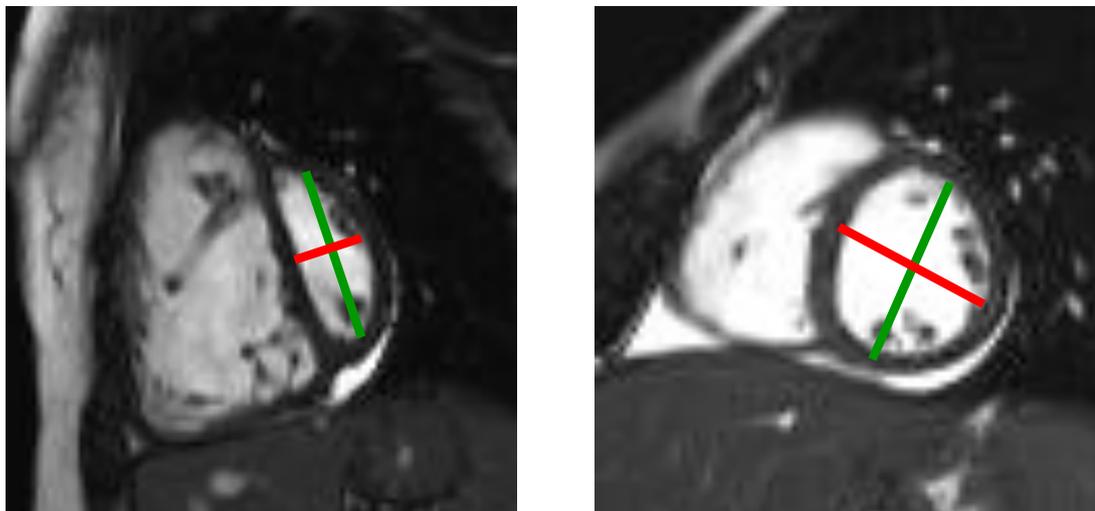


Imagem no corte em eixo curto na diástole máxima do VE. Em verde o diâmetro entre as paredes anterior e posterior (dA-P) e em vermelho o diâmetro entre as paredes septal e livre (dL-S) do VE. À esquerda paciente com HP (índice de excentricidade = 2,4 e PAPm = 53 mmHg) e a à direita paciente sem HP (índice de excentricidade = 0,9 e PAPm = 10 mmHg).

3.5. Análise estatística

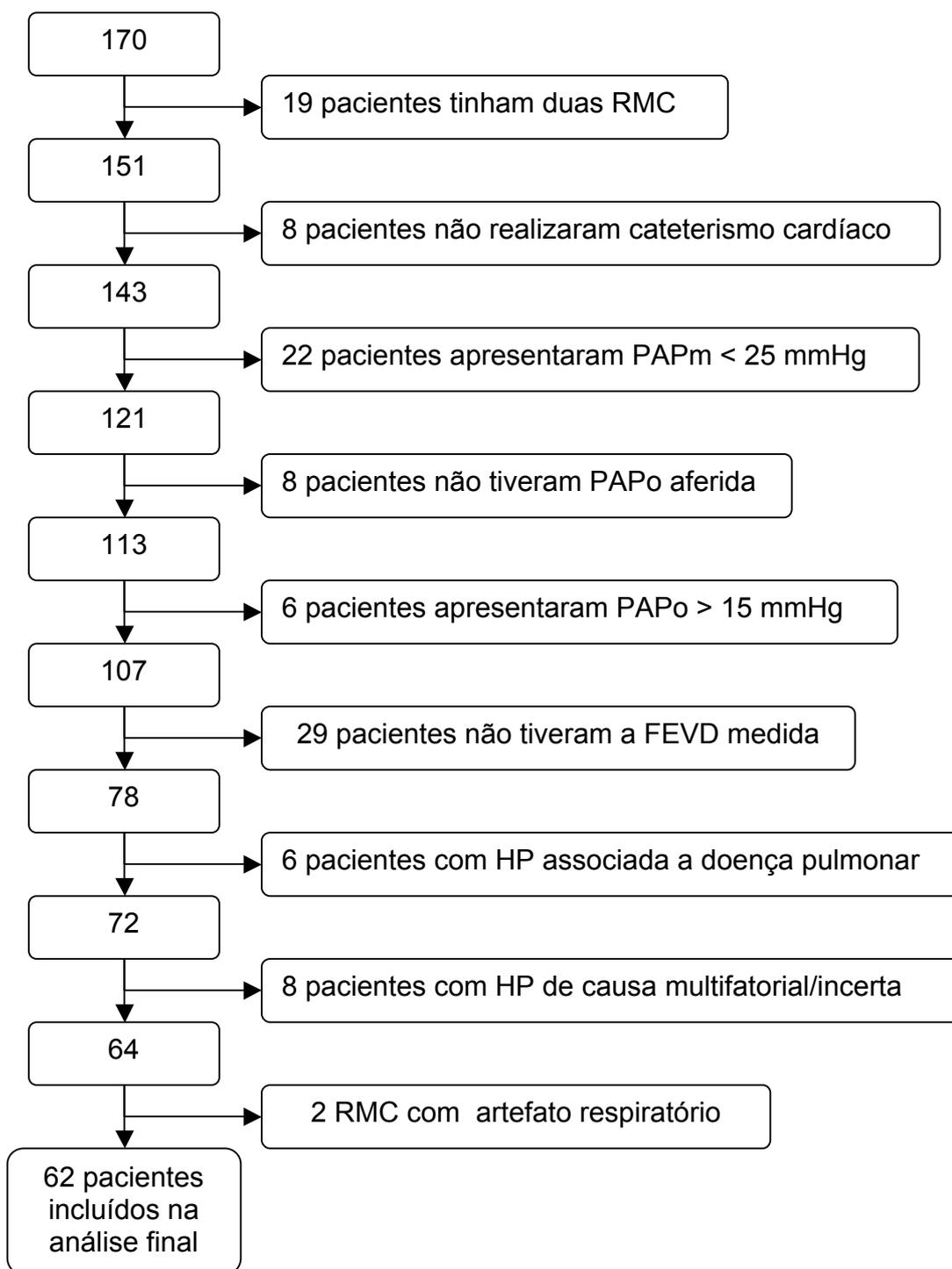
Os valores estão apresentados em média \pm desvio padrão. Para comparação entre as médias utilizamos o Teste T de Student. As correlações foram testadas através de regressão linear, usando o método de média dos mínimos quadrados. Curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foram construídas para testar a capacidade da RVFAC e do TAPSE em detectar FEVD < 35%. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Para comparação das variáveis categóricas utilizou-se o teste do Chi-quadrado ou o teste exato de Fisher, conforme apropriado. As análises estatísticas foram realizadas no Software Medcalc®, versão 12.2.1.0 (Mariakerke, Belgium).

RESULTADOS

4.1. População do estudo

No período de Maio de 2009 a Fevereiro de 2011, 170 pacientes realizaram RMC. Foram incluídos para análise 62 pacientes com diagnóstico final de HAP e TEPCH (Figura 5).

Figura 5 – Fluxograma da seleção da população incluída para análise.



RMC: ressonância magnética cardíaca, PAPm: pressão da artéria pulmonar média, PAPO: pressão da artéria pulmonar ocluída, HP: hipertensão pulmonar, FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito.

4.2. Dados clínicos e hemodinâmicos

As características clínicas e hemodinâmicas da população estão expostas nas tabelas 1 e 2 respectivamente. Quando dividimos a população conforme a classificação diagnóstica, obtivemos 23 pacientes no grupo 1 (HAP) e 39 no grupo 4 (TEPCH).

A população apresentava em média 58 anos, com maioria do sexo feminino e em classe funcional III pela NYHA (*New York Heart Association*). No grupo de HAP, o principal diagnóstico foi HAP idiopática com 12 casos. Os demais diagnósticos foram HAP associadas: à doença veno-oclusiva (2 pacientes), ao uso de anorexígenos (1 paciente), à doença do tecido conectivo (2 pacientes), à comunicação interatrial (3 pacientes), à hipertensão portal (2 pacientes) e à anemia falciforme (1 paciente).

Quando comparamos os grupos HAP e TEPCH encontramos apenas diferença significativa na idade e peso. Em relação aos pacientes com HAP, os pacientes com TEPCH eram mais velhos e tinham peso discretamente maior, conseqüentemente um índice de massa corpórea também maior.

Tabela 1. Características clínicas da população.

	População total n = 62	HAP n = 23	TEPCH n = 39	P valor
Idade, anos	58,3 ± 17,2	47,5 ± 17,6	64,6 ± 13,5	< 0,001
SC, m²	1,75 ± 0,21	1,69 ± 0,19	1,79 ± 0,21	0,062
Peso, Kg	67,9 ± 14,6	62,7 ± 13,9	71,0 ± 14,3	0,029
Altura, cm	166,5 ± 9,1	166,1 ± 8,2	166,9 ± 9,7	0,735
IMC	24,3 ± 4,2	22,7 ± 4,6	25,3 ± 3,7	0,015
Sexo	34 F / 28 M	13 F / 10 M	21 F / 18 M	0,30
Classe funcional	11 / 51	6 / 17	5 / 34	1,0
I e II / III e IV				
TC6M, m (n=59)	379,4 ± 113,4	365,8 ± 114,3	387,5 ± 113,6	0,48
SvO₂, % (n=57)	62,0 ± 8,9	63,6 ± 9,6	61,2 ± 8,6	0,336
Hb, mg/dL	14,6 ± 1,7	14,4 ± 1,7	14,8 ± 1,7	0,352

SC: superfície corpórea; IMC: índice de massa corpórea; TC6M: teste de caminhada de seis minutos; SvO₂: saturação venosa mista; Hb: hemoglobina.

Em relação às medidas hemodinâmicas houve diferença significativa entre os dois grupos diagnósticos. A pressão de pulso da artéria pulmonar foi maior e conseqüentemente a complacência vascular pulmonar foi menor no grupo TEPCH quando comparado com o grupo HAP (Tabela 2).

Tabela 2. Características hemodinâmicas da população.

	População Total n = 62	HAP n = 23	TEPCH n = 39	P valor
FC, bpm	80,8 ± 12,6	83,7 ± 14,4	79,2 ± 11,3	0,191
PAD, mmHg	6,39 ± 4,6	6,17 ± 4,14	6,52 ± 4,91	0,775
PAPm, mmHg	46,7 ± 12,3	47,6 ± 15,3	46,2 ± 10,3	0,683
PAPo, mmHg	7,4 ± 3,1	7,1 ± 2,9	7,6 ± 3,2	0,565
DC, L/min	4,76 ± 1,48	4,89 ± 1,79	4,67 ± 1,22	0,575
IC, L/min/m²	2,70 ± 0,74	2,89 ± 0,95	2,59 ± 0,58	0,132
RVP, UW	9,2 ± 4,2	9,3 ± 4,6	9,1 ± 4,0	0,832
VS, mL	60,4 ± 19,9	60,1 ± 20,9	60,5 ± 19,5	0,939
PP, mmHg	52,2 ± 15,1	44,8 ± 12,7	56,6 ± 14,8	0,002
CVP, ml/mmHg	1,29 ± 0,63	1,56 ± 0,75	1,16 ± 0,51	0,016

FC: frequência cardíaca; PAD: pressão de átrio direito; PAPm: pressão da artéria pulmonar média; PAPo: pressão da artéria pulmonar ocluída; DC: débito cardíaco; IC: índice cardíaco; RVP: resistência vascular pulmonar; VS: volume sistólico; PP: pressão de pulso; CVP: complacência vascular pulmonar.

4.3. Dados da ressonância cardíaca

Em relação às medidas realizadas pela RMC, houve diferença apenas na área diastólica final do VD; o grupo HAP apresentou VD mais dilatado do que o grupo de TEP crônico (Tabela 3).

A frequência cardíaca medida durante a realização do cateterismo cardíaco direito e durante a RMC não apresentou variação significativa. ($80,7 \pm 12,7$ e $81,5 \pm 13,6$ respectivamente, $p = 0,722$).

Tabela 3. Dados da ressonância magnética cardíaca.

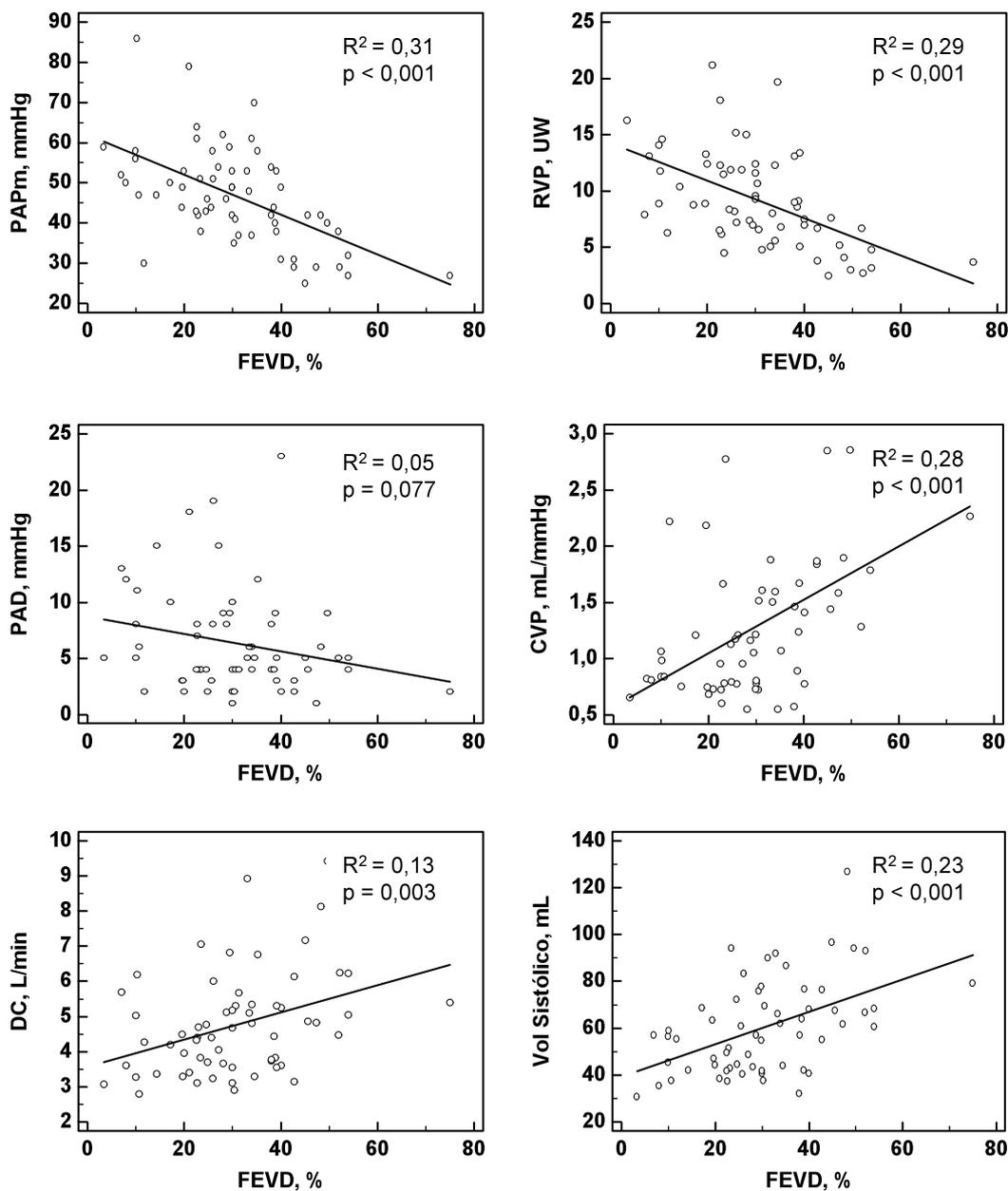
	População total n = 62	HAP n = 23	TEPCH n = 39	P valor
FEVE, %	61,6 ± 13,3	57,9 ± 16,9	63,6 ± 10,5	0,110
Tronco AP, mm	33,8 ± 4,8	34,6 ± 5,3	33,4 ± 4,5	0,375
Pulsat AP, %	17,5 ± 12,8	17,9 ± 12,8	17,3 ± 12,9	0,875
FEVD, %	30,6 ± 13,8	30,6 ± 15,5	30,6 ± 12,9	0,991
VDFVDi, mL/m²	109,8 ± 37,1	116,4 ± 38,7	105,9 ± 36,0	0,282
VSFVDi, mL/m²	78,7 ± 35,9	83,6 ± 39,8	75,8 ± 33,8	0,414
VSVDi, mL/m²	31,1 ± 14,4	32,8 ± 16,0	30,1 ± 13,4	0,466
ADFVDi, cm²/m²	18,8 ± 4,6	20,5 ± 5,1	17,8 ± 4,1	0,026
ASFVDi, cm²/m²	14,2 ± 4,8	15,4 ± 5,5	13,5 ± 4,2	0,133
ASFVEi, cm²/m²	15,0 ± 3,3	15,3 ± 3,4	14,9 ± 3,2	0,642
TAPSE, mm	13,7 ± 4,6	14,4 ± 5,2	13,2 ± 4,3	0,359
RVFAC, %	25,7 ± 11,4	26,3 ± 12,8	25,3 ± 10,7	0,749

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Tronco AP: tronco da artéria pulmonar; Pulsat AP: pulsatilidade da artéria pulmonar; FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito; VDFVDi: volume diastólico final indexado do ventrículo direito; VSFVDi: volume sistólico final indexado do ventrículo direito; VSVDi: volume sistólico indexado do ventrículo direito; ADFVDi: área diastólica final indexada do ventrículo direito; ASFVDi: área sistólica final indexada do ventrículo direito; ADFVEi: área diastólica final do ventrículo esquerdo; TAPSE: *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*; RVFAC: *Right Ventricular Fractional Area Change*.

4.4. Correlações da FEVD com as variáveis hemodinâmicas

A FEVD apresentou correlação fraca tanto com as medidas hemodinâmicas que refletem o aumento da pós-carga do VD (PAPm, RVP, pressão de átrio direito e complacência vascular pulmonar) como com as medidas de função do VD (DC e volume sistólico) (Figura 6).

Figura 6. Correlações da FEVD com as variáveis hemodinâmicas.

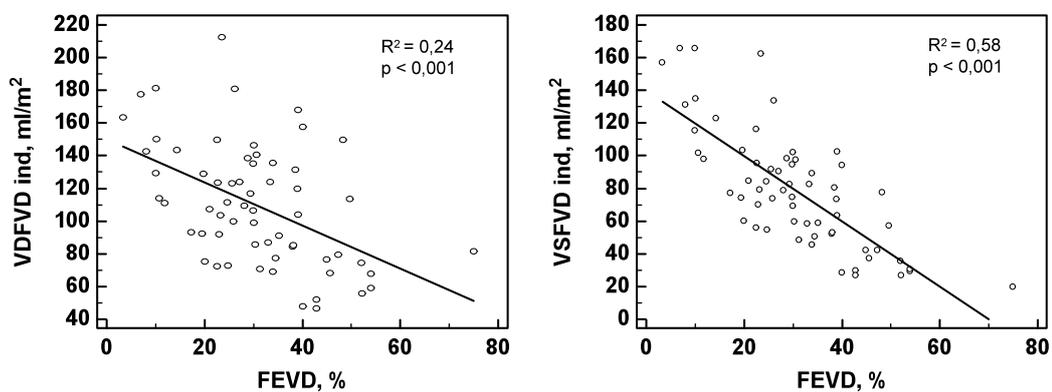


PAPm: pressão da artéria pulmonar média; RVP: resistência vascular pulmonar; PAD: pressão de átrio direito; CVP: complacência vascular pulmonar; DC: débito cardíaco; Vol Sistólico: volume sistólico; FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito.

4.5. Correlações da FEVD com os volume do ventrículo direito

A FEVD apresentou correlação mais forte com a medida do volume sistólico final do que com a medida do volume diastólico final do VD (Figura 7).

Figura 7. Correlações da FEVD com os volumes do ventrículo direito.

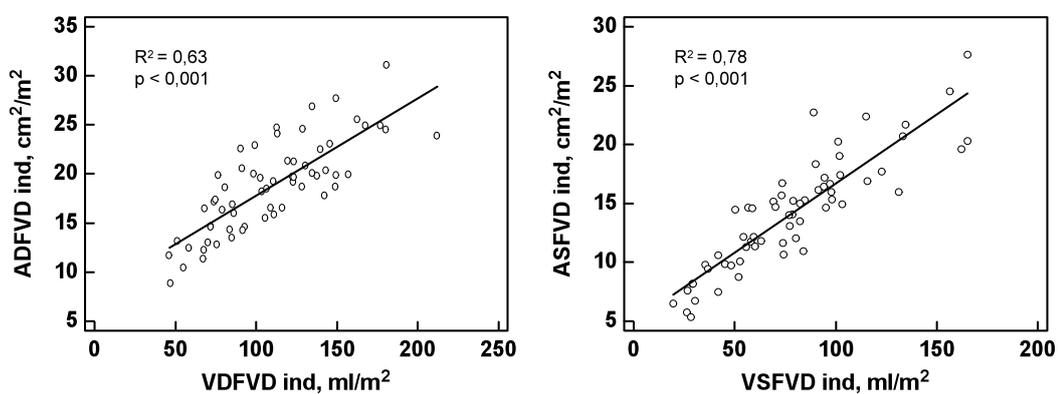


VDFVD ind: volume diastólico final indexado do ventrículo direito; VSFVD ind: volume sistólico indexado final do ventrículo direito; FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito.

4.6. Correlações entre as áreas e os volumes do ventrículo direito

Apesar das medidas das áreas diastólica e sistólica finais serem medidas bidimensionais, elas apresentaram uma forte correlação com as medidas dos volumes diastólico e sistólico finais do VD (Figura 8).

Figura 8. Correlações entre as áreas e os volumes do ventrículo direito.

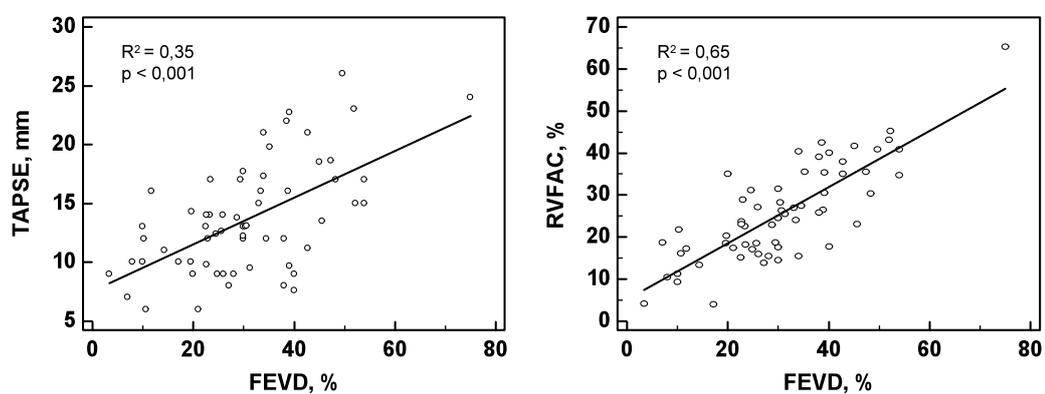


ADFVD ind: área diastólica final indexada do ventrículo direito; VDFVD ind: volume diastólico final indexado do ventrículo direito; ASFVD ind: área sistólica final indexada do ventrículo direito; VSFVD ind: volume sistólico final indexado do ventrículo direito.

4.7. Correlações entre FEVD , RVFAC e TAPSE

Quando analisamos a população total, a FEVD apresentou associação mais forte com a RVFAC ($R^2 = 0,65$, $p < 0,001$) do que com o TAPSE ($R^2 = 0,35$, $p < 0,001$) (Figura 9).

Figura 9. Correlações entre FEVD, RVFAC e TAPSE.



TAPSE: *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*; RVFAC: *Right Ventricular Fractional Area Change*; FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito.

4.8. Dados da ressonância cardíaca nos grupos com menor e maior gravidade hemodinâmica

Para avaliar o comportamento da função ventricular direita em relação à gravidade hemodinâmica, dividimos a população pela mediana da resistência vascular pulmonar (8,5 UW) (Tabela 4).

Tabela 4. Comparação dos dados da ressonância magnética cardíaca entre o grupo com menor e maior gravidade hemodinâmica.

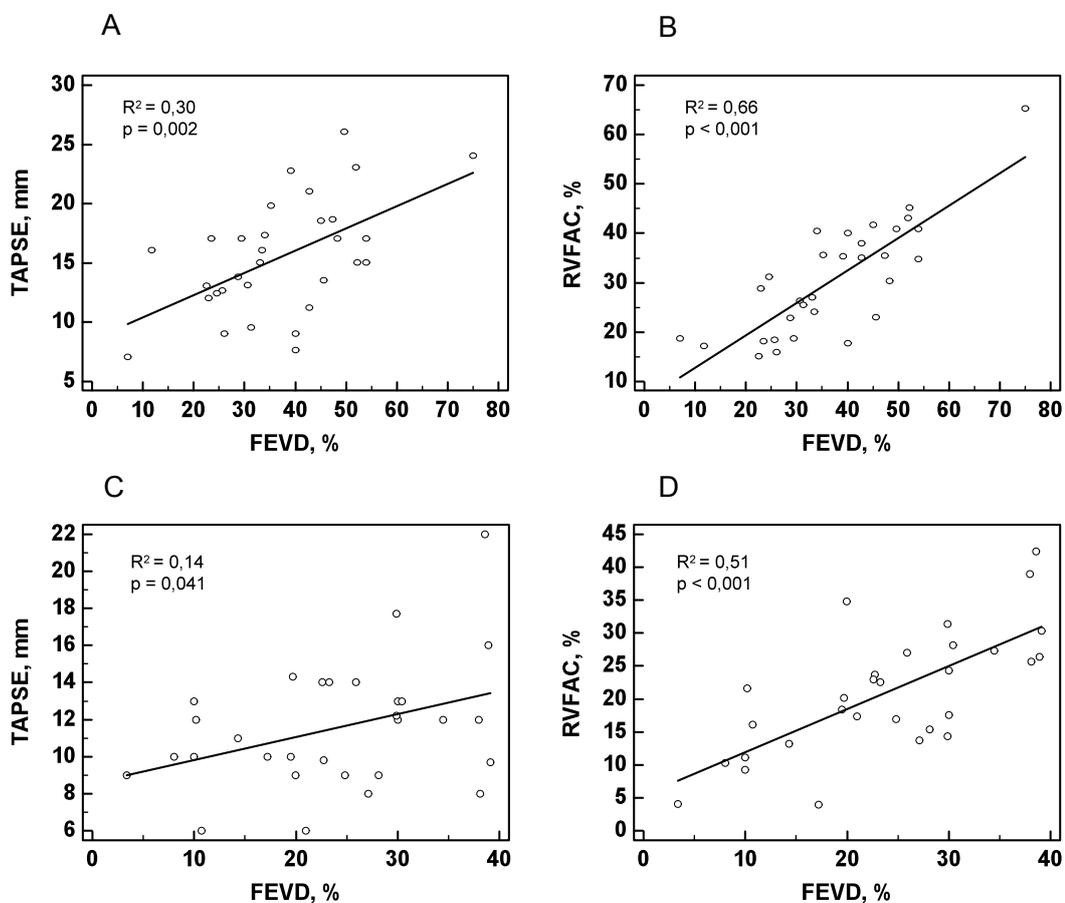
	População total	RVP < 8,5 n = 21	RVP > 8,5 n = 25	P valor
FEVE, %	61,6 ± 13,3	64,1 ± 11,7	58,9 ± 14,5	0,131
Tronco da AP, mm	33,8 ± 4,8	33,6 ± 5,0	34,1 ± 4,6	0,734
Pulsat AP, %	17,5 ± 12,8	24,2 ± 12,2	10,9 ± 9,5	< 0,001
FEVD, %	30,6 ± 13,8	37,0 ± 13,9	24,2 ± 10,2	< 0,001
VDFVDi, mL/m²	109,8 ± 37,1	103,7 ± 43,0	115,8 ± 29,9	0,205
VSFVDi, mL/m²	78,7 ± 35,9	68,6 ± 39,1	88,7 ± 29,8	0,414
VSVDi, mL/m²	31,1 ± 14,4	35,2 ± 14,4	20,8 ± 9,3	0,001
TAPSE, mm	13,7 ± 4,6	15,5 ± 4,8	11,8 ± 3,7	0,001
RVFAC, %	25,7 ± 11,4	30,6 ± 11,3	20,8 ± 9,3	< 0,001

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Tronco AP: tronco da artéria pulmonar; Pulsat AP: pulsatilidade da artéria pulmonar; FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito; VDFVDi: volume diastólico final indexado do ventrículo direito; VSFVDi: volume sistólico final indexado do ventrículo direito; VSVDi: volume sistólico indexado do ventrículo direito; TAPSE: *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*; RVFAC: *Right Ventricular Fractional Area Change*.

4.9. Correlações entre a FEVD, RVFAC e TAPSE nos grupos com menor e maior gravidade hemodinâmica

A RVFAC se relaciona melhor com a FEVD do que o TAPSE nos dois grupos (menor e maior gravidade hemodinâmica). No grupo com maior gravidade hemodinâmica essa diferença se acentuou, a RVFAC mostrou correlação mais de três vezes maior com a FEVD do que o TAPSE (Figura 10).

Figura 10. Correlações entre FEVD, TAPSE e RVFAC nos grupos com menor e maior gravidade hemodinâmica.



A e B: grupo com menor gravidade hemodinâmica (RVP < 8,5 UW); C e D: grupo com maior gravidade hemodinâmica (RVP > 8,5 UW). RVP: resistência vascular pulmonar, TAPSE: *Tricuspid Annular Plane Systolic excursion*; RVFAC: *Right Ventricular Fractional Area Change*; FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito.

4.10. Medidas de interdependência ventricular nos grupos com menor e maior gravidade hemodinâmica

Em um subgrupo de 46 pacientes, medidas de interdependência ventricular foram analisadas. A relação entre as áreas diastólica finais do VD e VE (ADFVD/ADFVE) esteve significativamente aumentada no grupo com maior gravidade hemodinâmica. Os índices de excentricidade do VE na sístole e na diástole foram significativamente maiores também no grupo com maior gravidade hemodinâmica (Tabela 5).

Tabela 5. Medidas de interdependência ventricular nos grupos com maior e menor gravidade hemodinâmica.

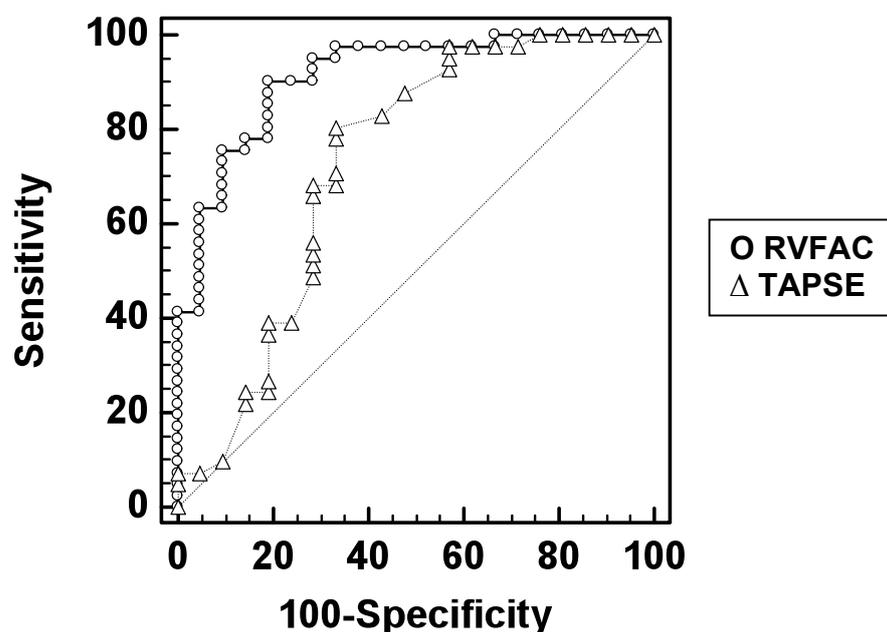
	n = 46	RVP < 8,5 n = 21	RVP > 8,5 n = 25	P valor
ADFVD, mm²	32,2 ± 7,2	31,1 ± 7,4	33,1 ± 7,1	0,352
ADFVE, mm²	25,5 ± 5,9	29,1 ± 4,8	22,5 ± 5,1	0,001
ADFVD/ADFVE	1,32 ± 0,41	1,09 ± 0,32	1,52 ± 0,38	0,001
IE diástole	1,37 ± 0,25	1,23 ± 0,14	1,49 ± 0,26	< 0,001
IE sístole	1,39 ± 0,33	1,23 ± 0,19	1,54 ± 0,36	0,001

ADFVD: área diastólica final do ventrículo direito; ADFVE: área diastólica final do ventrículo esquerdo; IE: índice de excentricidade do VE.

4.11. Comparação entre as curvas ROC para a capacidade da RVFAC e do TAPSE em diagnosticar disfunção grave de ventrículo direito

A comparação entre a capacidade desses dois índices em prever disfunção grave de VD (FEVD < 35%) através da comparação de curvas ROC mostrou que a RVFAC tem melhor performance. (TAPSE: AUC 0,73 e RVFAC: AUC 0,93, $p = 0,0065$) (Figura 11).

Figura 11. Comparação das curvas ROC para a capacidade da RVFAC e do TAPSE em diagnosticar disfunção grave do VD.



TAPSE: *Tricuspid Annular Plane systolic excursion*; RVFAC: *Right Ventricular Fractional Area Change*; FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito.

4.12. Correlações entre FEVD, RVFAC e TAPSE em HAP e TEPCH

Analisamos as relações do TAPSE e RVFAC com a FEVD em cada um dos grupos diagnósticos (HAP e TEP crônico) separadamente.

No grupo com HAP, a correlação da FEVD com a RVFAC ($R^2 = 0,80$, $p < 0,001$) também foi melhores do que com o TAPSE ($R^2 = 0,37$, $p=0,002$) e no grupo com TEP crônico, os resultados se mantiveram semelhantes (TAPSE $R^2 = 0,34$ e RVFAC $R^2 = 0,54$, com $p < 0,001$ para as duas medidas).

DISCUSSÃO

Nosso estudo mostrou que a RVFAC é um bom índice para estimar a FEVD em pacientes com HP. Nos pacientes com maior gravidade hemodinâmica, a RVFAC se correlacionou ainda melhor com a FEVD do que o TAPSE e esse achado parece ser relacionado à inclusão do componente transversal da contração ventricular na sua medida. A performance da RVFAC foi similar nos dois grupos de HP estudados: HAP e TEPCH.

Com o objetivo de entender melhor as determinantes da FEVD, analisamos as correlações da FEVD com as diferentes variáveis hemodinâmicas. Observamos que a FEVD apresentou associação apenas fraca, tanto com as determinantes de pós-carga (PAPm, RVP, pressão de átrio direito e complacência vascular pulmonar) como com as medidas de função (volume sistólico e débito cardíaco) do VD. Outro dado interessante foi que a FEVD apresentou associação mais forte com o volume sistólico final que com o volume diastólico final do VD. Esses achados mostram que não é apenas a sobrecarga do VD que determina a FEVD; o componente de contração miocárdica tem também papel importante na sua determinação³⁴. Em outro estudo preliminar, nosso grupo havia mostrado que esses índices clássicos da pós-carga ventricular direita explicavam menos de 40% da variabilidade da FEVD³⁵. Desta forma, a FEVD reflete além da sobrecarga ventricular, a forma como o VD responde à sobrecarga imposta pela HP, ou seja, a forma como ele remodela.

Dada a importância do componente miocárdico na determinação da FEVD, a melhor compreensão do remodelamento ventricular se faz necessária³⁶. Além do estímulo pela sobrecarga volumétrica e de pressão, substâncias como a noradrenalina, a endotelina e a angiotensina (que estão envolvidas na fisiopatologia da HP) estimulam a hipertrofia miocárdica e interferem na apoptose celular. Na hipertrofia, os miócitos apresentam alterações no aparato de contração ventricular (mudança no padrão das proteínas contráteis), na eficiência energética (redução na síntese de adenosina e na absorção de glicose) e aumento do colágeno extracelular³⁷. Existe assim, um comprometimento miocárdico independente do comprometimento vascular na HP. O fato de a FEVD incluir esse comprometimento miocárdico na sua determinação corrobora com o achado dela ser um fator prognóstico na HP independente do comprometimento hemodinâmico³⁸. Os achados do nosso estudo reforçam o papel do comprometimento miocárdico na determinação da FEVD e reforçam o achado da FEVD como fator independente do acometimento hemodinâmico, como demonstrado por van de Veerdonk M et al.¹⁵. O reconhecimento do comprometimento miocárdico se torna importante na HP para que novas modalidades terapêuticas sejam testadas, já que os tratamentos específicos para HP visam apenas a ação nos vasos pulmonares³⁹. Estudos com beta-bloqueadores, espirinolactona e inibidores da enzima conversora de angiotensina vêm sendo realizados em pacientes com HP⁴⁰⁻⁴³ e talvez o tratamento direcionado ao acometimento cardíaco possa trazer novas perspectivas, já que o remodelamento miocárdico pode ser reversível com o

tratamento. Reesink et al.⁴⁴ mostraram que os pacientes com TEPCH apresentam redução significativa da massa muscular do VD e do abaulamento septal após tromboendarterectomia.

A necessidade de um índice para se estimar a FEVD existe porque o seu cálculo é trabalhoso e demorado devido à complexidade anatômica do VD⁴⁵. O TAPSE e a RVFAC são índices classicamente usados na ecocardiografia para estimar a função ventricular direita³³. Em indivíduos livres de sobrecarga do VD, o TAPSE apresenta boa correlação com a FEVD o que se justifica pelos achados que o principal componente da contração ventricular direita é o encurtamento longitudinal⁴⁶. Em pacientes com HP, o aumento da pós-carga leva à dilatação importante do VD e estudos têm mostrado que o componente transversal ganha importância nesses casos e que a RVFAC seria um melhor índice da FEVD nesses pacientes^{16,33}. Nosso estudo confirma os achados da Mauritz et al.¹⁶ e Kind et al.³⁰ ao mostrar uma melhor correlação da RVFAC com a FEVD e uma melhor capacidade da mesma em diagnosticar disfunção grave do VD do que o TAPSE, potencialmente por englobar o componente transversal que se torna mais importante na medida em que a disfunção de VD progride.

Para demonstrar isso, optamos por avaliar esses dois índices em grupos com diferente gravidade hemodinâmica. Dividimos a população do estudo pela mediana da RVP. O grupo com RVP > 8,5 UW apresentou FEVD, pulsatilidade da artéria pulmonar e volume sistólico significativamente

menores do que o grupo com RVP < 8,5 UW. Esses índices são marcadores já estabelecidos de gravidade da HP, confirmando que o grupo com RVP > 8,5 UW engloba os pacientes mais graves⁴⁷⁻⁴⁹. No grupo com maior gravidade hemodinâmica, a associação da RVFAC com a FEVD foi três vezes mais forte do que a associação do TAPSE com a FEVD, enquanto no grupo com menor gravidade hemodinâmica essa diferença foi apenas duas vezes mais forte. Esse achado mostra que em pacientes com maior sobrecarga do VD a avaliação da função ventricular direita apenas pelo encurtamento longitudinal é insuficiente. Reforçando que o movimento transversal ganha importância quando existe aumento da sobrecarga ventricular direita. A RVFAC parece ser melhor do que o TAPSE porque ela é uma medida bidimensional enquanto o TAPSE é apenas uma medida unidimensional. A RVFAC engloba tanto o componente longitudinal quanto transversal da contração ventricular e o TAPSE reflete apenas o encurtamento longitudinal.

Um achado interessante do nosso estudo foi a forte correlação das medidas de área com as medidas de volume, apesar da medida de área ser bidimensional apenas e a medida volumétrica ser tridimensional. Esses achados justificam o fato da RVFAC apresentar boa correlação com a FEVD.

A RVFAC medida pela RMC mostrou que é um índice melhor do que o TAPSE para estimar disfunção grave do VD. A comparação das curvas ROC para diagnóstico de FEVD menor do que 35% mostrou performance

bastante superior da RVFAC em relação ao TAPSE (TAPSE: AUC 0,73 e RVFAC: AUC 0,93, $p = 0,0065$). Esse achado foi semelhante aos achados dos estudos de Mauritz et al.¹⁶ e Kind et al.³⁰, reforçando que em pacientes com HP a RVFAC é melhor índice da função ventricular direita do que o TAPSE quando medida pela RMC.

O nosso estudo acrescentou uma nova informação ao avaliar esses índices nos dois grupos de HP (HAP e TEP crônico) separadamente. Quando comparamos as relações de RVFAC e TAPSE com a FEVD nos dois grupos observamos que as relações se mantêm semelhantes às relações encontradas na população total do estudo. Esse dado mostra que a RVFAC é um melhor índice do que o TAPSE independente da causa da HP. A análise preliminar do nosso estudo, com 23 pacientes em cada grupo diagnóstico, já havia demonstrado não havia diferença significativa nos dados da RMC entre esses dois grupos de HP⁵⁰. Nosso resultado final só reforça que não há diferença nos dados de RMC entre os grupos de HAP e TEPCH.

Por considerar o componente transversal, a RVFAC inclui o movimento septal, que tem importância fundamental na avaliação da função ventricular direita. Mauritz et al.¹⁶ mostraram que os pacientes com sobrevida menor do que cinco anos evoluíam, no primeiro ano de seguimento, com importante redução no movimento transversal. O interessante foi que ao analisar os componentes do movimento transversal,

a movimentação da parede livre não apresentou diferença significativa. A redução no encurtamento transversal se dava pela redução da movimentação do septo em direção a parede livre do VD, ou seja, o abaulamento do septo em direção ao VE. O septo parece ser a região cardíaca que está sujeita a maior estresse mecânico quando ocorre aumento da pós-carga. Estudos mostraram que os pontos de inserção do VD no septo e a parede septal são os pontos em que existem sinais de fibrose miocárdica nos pacientes com HP, por apresentarem realce tardio na RMC^{51,52}. Nessas regiões também foram descritas áreas de fibrose em estudos anatomopatológicos⁵³ e, em estudos experimentais, estas são as áreas que são submetidas a estresse máximo numa contração ventricular normal e também são estas áreas as primeiras a produzir peptídeo natriurético do tipo A em modelos de HP¹⁰. Estudos experimentais em cães já haviam demonstrado a interferência do abaulamento septal na função ventricular⁵⁴. Dong et al.⁵⁵ estudaram o gradiente transseptal (diferença entre a pressão do VE e a pressão do VD) e o diâmetro entre o septo e a parede livre do VE pela monitorização com ecocardiografia, em cães submetidos a garroteamento da artéria pulmonar. Eles mostraram que conforme o gradiente transseptal diminuía, o diâmetro do VE reduzia linearmente, mostrando que existia relação direta entre o gradiente transseptal e posição do septo. Esse estudo avaliou ainda a orientação da contração septal usando cristais microtransdutores ultrassônicos e mostrou que o abaulamento septal estava associado ao comprometimento da contração do mesmo. A mudança na posição do septo e conseqüente mudança na

orientação das fibras miocárdicas septais parece comprometer a contração septal. Outros estudos realizados também em cães compararam a pressão gerada pelo VD antes e após a inativação do septo (por eletrocoagulação septal⁵⁶ ou ligadura da artéria septal⁵⁷). A inativação septal levou à redução significativa na pressão gerada pelo VD⁵⁶. O volume sistólico do VD permanecia inalterado apesar da inativação do septo em condições normais de pós-carga do VD, mas em condições de aumento do volume do VD o volume sistólico apresentou redução significativa⁵⁷. Estes achados sugerem que o VD consegue manter sua função apesar da inativação do septo se não existe sobrecarga do VD, mas em situações de sobrecarga a contração septal se torna fundamental para a função ventricular direita.

O comprometimento da função septal associado ao seu abaulamento pode ser um dos motivos pelo qual o encurtamento no eixo longitudinal se torna proporcionalmente menos importante em pacientes com sobrecarga ventricular direita. A orientação anatômica principal das fibras miocárdicas do VD é transversal, assim como a contração da parede livre do VD tem também como principal componente a contração no sentido transversal. Porém, ao analisar a contração global do VD, a resultante final é o encurtamento no eixo longitudinal. O encurtamento no eixo longitudinal está associado à presença de feixes de fibra miocárdicas, que tem orientação longitudinal no infundíbulo do VD, e também à contração septal. O septo tem sua contração principalmente em espiral como o VE com a resultante de

contração no sentido longitudinal⁶. O abaulamento septal e sua conseqüente disfunção comprometeriam a contração ventricular direita⁵⁸.

Em pacientes com HP, estudos mostraram que esses pacientes apresentam abaulamento septal levando a redução significativa das medidas do diâmetro entre parede septal e a parede livre do VE⁵⁹⁻⁶¹. Nosso grupo já havia demonstrado que a medida o ângulo entre a parede septal e a parede livre do VE, que reflete o abaulamento septal, apresentava correlação significativa com a PAPm e RVP⁶². Nós demonstramos também, que a RVP esteve mais fortemente associada à área redução diastólica final do VE do que ao aumento da área diastólica final do VD. Nesse estudo mostramos ainda a forte correlação da relação ADFVD/ADFVE com a RVP⁶³. Marcus et al.⁶³ mostraram também que o abaulamento septal está relacionado à redução significativa do volume diastólico do VE e à disfunção diastólica do mesmo.

Nosso estudo, portanto, reforça o papel do comprometimento septal para a avaliação do VD. As medidas que refletem interação interventricular foram comparadas entre o grupo com maior e menor gravidade hemodinâmica. No grupo com maior gravidade hemodinâmica, a relação entre as áreas diastólicas finais do VD e VE foi maior, refletindo dilatação do VD e compressão do VE. Os dados mostram ainda que essa relação aumentou às custas da compressão do VE, já que não houve diferença significativa entre os grupos com relação à área diastólica final do VD e

tendo sido a área diastólica final do VE significativamente menor no grupo com maior gravidade hemodinâmica. A análise das medidas do VE com o índice de excentricidade do VE confirma esse achado. O índice de excentricidade esteve significativamente aumentado no grupo com maior gravidade. Isso significa que no grupo com maior gravidade o septo esteve mais deslocado, comprimindo o VE.

Nosso estudo apresenta limitações que precisam ser mencionadas. O estudo foi conduzido em centro único, o que pode trazer um viés de seleção da população estudada. Porém o Hospital Antoine Bécclère é o centro nacional francês de referência para o tratamento de HP, assim sendo, este centro recebe pacientes de todas as regiões da França, tornando a população bastante representativa dessa doença neste país. O cateterismo cardíaco direito e a ressonância magnética cardíaca não foram realizados ao mesmo tempo por questões técnicas. Entretanto, os dois exames foram realizados no máximo com três dias de diferença e sem mudanças no tratamento nesse período. Nós mostramos que a frequência cardíaca medida durante a realização do cateterismo não apresentou diferença significativa em relação à frequência cardíaca medida durante a realização da RMC, reforçando que os pacientes estavam em condições basais semelhantes durante a realização dos dois exames. Outra limitação é que incluímos apenas pacientes com HAP e TEP crônico, excluindo da análise uma proporção significativa de pacientes com HP associada a outras condições, não sendo possível, portanto, extrapolar nossos achados para

todos os pacientes com HP. Uma limitação importante do estudo é que não foi medida a massa ventricular direita. A medida da massa miocárdica depende do contorno das bordas endocárdica e epicárdica do ventrículo. Como VD tem a parede fina e muito trabeculada este processo se torna complexo e demorado e por isso optamos por não mensurá-la.

Apesar das limitações, acreditamos que estudamos uma população homogênea e representativa de pacientes com HP. Mostramos que a RVFAC é um bom índice de avaliação da função ventricular direita e que ela teve melhor capacidade para estimar a disfunção grave do VD do que o TAPSE medido pela RMC. Conseguimos demonstrar ainda que está medida tem melhor capacidade para avaliar a função ventricular em pacientes com maior gravidade hemodinâmica e que pode ser utilizada para pacientes com HAP e TEP crônico.

CONCLUSÃO

A RVFAC se correlacionou melhor com a FEVD do que o TAPSE tanto no grupo com menor como no grupo com maior gravidade hemodinâmica, porém de forma ainda mais significativa em pacientes com maior gravidade hemodinâmica, não havendo diferenças na performance da RVFAC entre os pacientes com HAP e TEPCH.

A RVFAC se correlacionou melhor com a FEVD do que o TAPSE na população total do estudo. De forma análoga, a capacidade da RVFAC para diagnosticar disfunção grave do VD (FEVD < 35%) também foi maior que a do TAPSE. A RVFAC foi um melhor índice da FEVD talvez por incluir o movimento transversal da contração ventricular.

REFERÊNCIAS

1. Kagan A. Dynamic responses of the right ventricle following extensive damage by cauterization. *Circulation*. 1952;5:816-823.
2. 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*. 2008;117:1717-1731.
3. Mehta SR, Eikelboom JW, Natarajan MK, Diaz R, Yi C, Gibbons RJ, Yusuf S. Impact of right ventricular involvement on mortality and morbidity in patients with inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:37-43.
4. van Wolfereng SA, Marcus JT, Westerhof N, Spreeuwenberg MD, Marques KMJ, Bronzwaer JGF, Henkens IR, Gan CT, Boonstra A, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Right coronary artery flow impairment in patients with pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2008;29:120-127.
5. Chin KM, Kim NHS, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron Artery Dis*. 2005;16:13-18.
6. Buckberg GD, and the RESTORE Group. The ventricular septum: the lion of right ventricular function, and its impact on right ventricular restoration. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29(Suppl 1):S272-S278.
7. Souza R. Assessment of compliance in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2008;29:1603-1604.

8. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing Z-C, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(Suppl 1):S43-S54.
9. Hoette S, Jardim C, Souza R. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: an update. *J Bras Pneumol*. 2010;36:795-811.
10. McKenzie JC, Kelley KB, Merisko-Liversidge EM, Kennedy J, Klei RV. Developmental pattern of ventricular atria natriuretic peptide (ANP) expression in chronically hypoxic rats as an indicator of hypertrophic process. *J Mol Cell Cardiol*. 1994;26:753-767.
11. Overbeek MJ, Lankhaar J-W, Westerhof N, et al. Right ventricular contractility in systemic sclerosis-associated and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2008;31:1160-1166.
12. Woods J, Monteiro P, Rhodes A. Right ventricular dysfunction. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13:532-540.
13. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2006;114:1417-1431.
14. van Wolfereng SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KMJ, Bronwaer JGF, Spreeuwenberg MD, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2007;28:1250-1257.

15. van de Veerdonk M, Marcus T, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A. Changes in right ventricular ejection fraction rather than pulmonary vascular resistance predicts outcome in patients with pulmonary arterial hypertension [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2010. 181:A4809.
16. Mauritz G, Kind T, Marcus JT, Bogaard H, van de Veerdonk M, Postmus PE, Boonstra A, Westerhof N, Vonk-Noodegraaf A. Progressive changes in right ventricular geometric shortening and long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012. 141:935-943.
17. dos Santos Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Dias BA, Souza S, Humbert M, Souza R. Survival in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:715-710.
18. Nijveldt R, Germans T, McCann G, Beek AM, van Rossum AC. Semi-quantitative assessment of right ventricular function in comparison to a 3D volumetric approach: a cardiovascular magnetic resonance study. *Eur Radiol*. 2008;18:2399-2405.
19. Kosiborod M, Wackers FJT. Assessment of right ventricular morphology and function. *Semin Respir Crit Care Med*. 2003;24:245-261.
20. Steendijk P. Right ventricular function and failure: Methods, models, and mechanisms. *Crit Care Med*, 2004;32:1087-1089.

21. Drake D, Gupta R, Lloyd S, Gupta H. Right ventricular function assessment: comparison of geometric and visual method to short-axis slice summation method. *Echocardiography*. 2007;24:1013-1019.
22. Rushmer RF, Crystal DK, Wagner C. The functional anatomy of ventricular contraction. *Circ Res*. 1953;1:162-170.
23. Leather HA, Ama Ruggero, Missant C, Rex S, Rademakers FE, Wouters P. Longitudinal but not circumferential deformation reflects global contractile function in the right ventricle with open pericardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290:H2369-2375.
24. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Hausten-Harris T, Hemnes AR, Borlaug AB, Chamera E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP, Girgis RE, Hassoun PM. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1034-1041.
25. Germing A, Gotzmann M, Rausse R, Brodherr T, Holt S, Lindstaedt M, Dietrich J, Ranft U, Krämer U, Mügge A. Normal values for longitudinal function of the right ventricle in healthy women > 70 years of age. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:725-728.
26. Ueti OM, Camargo EE, Ueti AA, Lima-Filho EC, Nogueira EA. Assessment of right ventricular function with Doppler echocardiographic indices derived from tricuspid annular motion: comparison with radionuclide angiography. *Heart*. 2002;88:2444-248.
27. Lamia B, Teboul J, Monnet X, Richard C, Chemla D. Relationship between the tricuspid annular plane systolic excursion and right and

left ventricular function in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2007;33:2143-2149.

28. Brown SB, Raina A, Katz D, Szerlip M, Wiegers S, Forfia P. Longitudinal shortening accounts for the majority of right ventricular contraction and improves after pulmonary vasodilator therapy in normal subjects and in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2011;140:27-33.
29. Anavekar NS, Skali H, Bourgoun M, Ghali JK, Kober L, Maggioni AP, McMurray JJ, Velazquez E, Califf R, Pfeiffer MA, Solomon SD. Usefulness of right ventricular fractional area change to predict death, heart failure, and stroke following myocardial infarction. (from de VALIANT ECHO Study). *Am J Cardiol.* 2008;101:607-612.
30. Kind T, Mauritz GJ, Marcus JT, van de Veerdonk M, Westhof N, Vonk-Noordegraaf A. Right ventricular ejection fraction is better reflected by transverse rather than longitudinal wall motion in pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2010;12:35.
31. Leary PJ, Kurtz CE, Hough CL, Waiss M-P, Ralph DD, Sheehan FH. Three-dimensional analysis of right ventricular shape and function in pulmonary hypertension. *Pulm Critic.* 2012;2:34-40.
32. Hovnanian A, Menezes E, Hoette S, Jardim C, Jasidonowodolinski D, Souza R. O papel dos exames de imagem na avaliação da circulação pulmonar. *J Bras Pneumol.* 2011;37:389-403.

33. Jurcut R, Giusca S, La Gerche A, Vasile S, Ghingina C, Voigt JU. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? *Eur J Ecocardiogr.* 2010;11:81-96.
34. Pattynama PMT, De Roos A, Van der Wall E, Voorthuisen. Evaluation of cardiac function with magnetic resonance imaging. *Am Heart J.* 1994;128:595-607.
35. Hoette S, Creuze N, Musset D, Montani D, Parent F, O'Callaghan D, Seferian A, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M, Chemla D. Contribution of increased afterload to right ventricular ejection fraction in pulmonary hypertension. In: ERS 2011 – Annual Meeting, European Respiratory Society. Amsterdam 24-28 September. NR3617.
36. Ghio S, Pazzano AS, Klersy C, Scelsi L, Raineri C, Camporotondo R, D'Armini A, Visconti LO. Clinical and prognostic relevance of echocardiographic evaluation of right ventricular geometry in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol.* 2011;15:628-632.
37. Haworth S. The cell and molecular biology of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2007;9(Suppl H):H10-H16.
38. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:183-188.

39. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004;351:1425-1436.
40. van Campen, JSJ, Boer K. Beta-blockers in i-PAH. NCT01246037. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov>.
41. Farha S, Sharp J. PAHTC (carvedilol). NCT01586156. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov>.
42. Bogaard HJ. Pilot study of the safety and efficacy of carvedilol in pulmonary arterial hypertension. NCT00964678. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov>.
43. Liu K. Spironolactone combined with captopril and carvedilol for the treatment pulmonary arterial hypertension. NCT00240656. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov>.
44. Reesink HJ, Marcus JT, Tulevski II, Jamieson S, Kloek JJ, Vonk-Noordegraaf A, Bresser P. Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: utility of magnetic resonance imaging to demonstrate restoration of the right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:58-64.
45. Caudron J, Fares J, Vivier PH, Lefebvre V, Petitjean C, Dacher JN. Diagnostic accuracy and variability of three semi-quantitative methods for assessing right ventricular systolic function from cardiac MRI in patients with acquired heart disease. *Eur Radiol*. 2011;21:2111-2120.
46. Badano LP, Ghingina C, Easaw J, Muraru D, Grillo MT, Lancellotti P, Pinamonti B, Coghlan G, Marra MP, Popescu GA, De Vita S. Right

ventricle in pulmonary arterial hypertension. Haemodynamics, structural changes, imaging, and proposal of a study protocol aimed to assess remodeling and treatment effects. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:27-37.

47. Sanz J, Kariisa M, Dellegrottaglie S, Prat-González S, Garcia MJ, Fuster V, Rajagopalan S. Evaluation of pulmonary artery stiffness in pulmonary hypertension with cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;3:286-296.
48. Jardim C, Rochitte C, Humbert M, Jasinowodolinsk D, Carvalho C, Souza R. Pulmonary artery distensibility in pulmonary arterial hypertension: a MRI pilot study. *Eur Resp J.* 2007;29:476-481.
49. Gan TJ, Lankhaar JW, Westerhof N, JT, Becker N, Twisk JWR, Boonstra A, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Noninvasively assessed pulmonary artery stiffness predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2007;132:1906-1912.
50. Hoette S, Creuze N, Musset D, Jaïs X, Savale L, Natali D, Gunther S, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M, Chemla D. Comparing cardiac magnetic resonance imaging in group 1 and group 4 pulmonary hypertension. In: ERS 2011 – Annual Meeting, European Respiratory Society. Amsterdam 24-28 September. NR 2309.
51. Junqueira FP, Macedo R, Coutinho AC, Loureiro R, De Pontes PV, Domingues RC, Gasparetto EL. Myocardial delayed enhancement in patients with pulmonary hypertension and right ventricular failure: evaluation by cardiac MRI. *Br J Radiol.* 2009;82:821-826.

52. Blyth KG, Groenning BA, Martin TN, Foster JE, Mark PB, Dargie HJ, Peacock AJ. Contrast enhanced-cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2005;26:1993-1999.
53. McCann GP, Gan CT, Beek AM, Niessen HWM, Vonk-Noordegraaf A, van Rossum AC. Extent of MRI delayed enhancement of myocardial mass is related to right ventricular dysfunction in pulmonary artery hypertension. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188:349-355.
54. Tanaka H, Tei C, Nakao S, Tahara M, Sakurai S, Kashima T, Kanehisa T. Diastolic bulging of the interventricular septum toward the left ventricle. An Echocardiographic manifestation of negative interventricular pressure gradient between left and right ventricles during diastole. *Circulation*. 1980;62:558-563.
55. Dong SJ, Smith ER, Tyberg JV. Changes in the radius of curvature of the ventricular septum at end diastole during pulmonary and aortic constrictions in the dog. *Circulation*. 1992;86:1280-1290.
56. Klima UP, Lee MY, Guerrero JL, Laraia PJ, Levine RA, Vlahakes GJ. Determinants of maximal right ventricular function: role of septal shift. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123:72-80.
57. Agarwal JB, Yamazaki H, Bodenheimer MM, Banka VS, Helfant RH. Effects of isolated interventricular septal ischemia on global and segmental function of the canine right and left ventricle. *Am Heart J*. 1981;102:654-658.

58. Puwanant S, Park M, Popovic ZB, Tang WHW, Farha S, George D, Sharp J, Puntawangkoon J, Loyd JI, Erzurum SC, Thomas JD, Ventricular geometry, strain, and rotational mechanics in pulmonary hypertension. *Circulation*. 2010;121:259-266.
59. Dellegrottaglie S, Sanz J, Poon M, Viles-Gonzalez JF, Sulica R, Goyenechea M, Macaluso F, Fuster V, Rajagopalan S. Pulmonary hypertension: accuracy of detection with left ventricular septal-to-free wall curvature ratio measured at cardiac MRI. *Radiology*. 2007;243:63-69.
60. Roeleveld RJ, Marcus JT, Faes TJ, Gan TJ, Boonstra A, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Interventricular septal configuration at MR imaging and pulmonary arterial pressure in pulmonary hypertension. *Radiology*. 2005;234:710-717.
61. Alluni JP, Degano B, Arnaud C, Tétu L, Blot-Soulétié N, Didier A, Otal P, Rousseau H, Chabbert V. Cardiac MRI in pulmonary artery hypertension: correlations between morphological and function parameters and invasive measurements. *Eur Radiol*. 2010;20:1149-1159.
62. Hoette S, Creuze N, Musset D, Montani D, Jaïs X, Parent F, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M, Souza R, Chemla D. The angle between the interventricular septum and the left ventricular free wall as a new index of right ventricular overload in pulmonary hypertension patients: a cardiac magnetic resonance study. In: ERS 2011 – Annual Meeting,

European Respiratory Society. Amsterdam 24-28 September. NR 21881.

63. Creuze N, Hoette S, Chemla D, Ternacle J, Simonneau G, Humbert M, Musset D. Evaluation of right ventricular overload with the ratio of right ventricular end-diastolic area to left ventricular end-diastolic area in precapillary pulmonary hypertension: a cardiac MRI and catheterization study In: ERS 2010 – Annual Meeting, European Respiratory Society. Amsterdam 24-28 September. NR: 252648.