

ANDRÉ LUIZ DRESLER HOVNANIAN

**Papel da tomografia de impedância elétrica em
pacientes portadores de hipertensão arterial pulmonar**

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Rogério de Souza

**São Paulo
2013**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Hovnanian, André Luiz Dresler

Papel da tomografia de impedância elétrica em pacientes portadores de hipertensão arterial pulmonar / André Luiz Dresler Hovnanian. -- São Paulo, 2013.

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

Orientador: Rogério de Souza.

Descritores: 1.Circulação pulmonar 2.Hipertensão pulmonar 3.Impedância elétrica 4.Tomografia 5.Cateterismo cardíaco 6.Hemodinâmica/fisiologia 7.Imagem de perfusão/métodos 8.Análise de sobrevida

USP/FM/DBD-345/13

DEDICATÓRIA

À Família, bem maior.

AGRADECIMENTOS

Aos meus amados filhos **EnZo** e **IsaDora**, que me trouxeram a oportunidade duplicada de renascer e recomeçar. É grande meu esforço para transformar as dificuldades em aprendizado; do conhecimento, extrair valores; e, a partir deles, permeados de muito amor, fazer de vocês pessoas boas, justas e honestas.

Ao meu amado pai **Gerard Hovnanian**, que me orientou pouco sobre a vida, mas de quem guardo a lembrança de um bom homem, divertido e querido.

Ao meu amado irmão gêmeo **Marco Hovnanian**, uma verdadeira joia bruta. Foi através das suas lentes de artista que aprendi a ter um novo olhar sobre muitos fatos do cotidiano. É como se nos movimentássemos em paralelo no tempo e aprendêssemos coisas diferentes, mas complementares. Só resta unir.

À minha amada esposa **Rebecca Pessoto**, a mulher inesquecível. Foi ela que me resgatou de um profundo egoísmo e me devolveu a chance que imaginei perdida de realizar o maior sonho: ter uma família. Você transformou a história da minha vida.

À minha amada mãe **Ruth Dresler**, que, com seu esforço, tornou o meu um pouco menor. Foi você que depositou minha maior motivação: respeitar e ajudar as pessoas.

À amada família Pessoto Pires, **Caio**, **Lucas**, **Norma** e **Reinaldo**, exemplo de união, respeito e companheirismo dentro do lar.

À **Adriana Hirota**, um grande coração amigo, sempre disposto a ajudar.

Ao **Bruno Dias**, um grande no trabalho. Exemplo de esforço e perseverança.

Ao **Caio Fernandes**, uma mente singular que surpreende a cada sentença. Fonte inesgotável de conhecimento. Foi com o seu exemplo que aprendi algumas nuances sobre a difícil tarefa de ser médico.

Ao grande educador **Carlos Carvalho**. Sou mais um entre alguns privilegiados a fazer parte da sua escola. Quantos não o admiram e já escreveram sobre você. Eu

continuo profundamente grato por tudo o que você já fez e continua a fazer por mim nestes 15 anos de convívio. Você, Professor, personifica a célebre frase de Antoine de Saint-Exupéry “*Tu te tornas eternamente responsável por aquilo que cativas*”. Um dia, mais maduro, espero poder seguir seu exemplo.

Ao **Carlos Jardim**. Ele pensa que é uma pessoa comum. E costuma dizer que eu o ajudo(ei) mais do que ele a mim. Mas a verdade, Jardim, é que mal consigo escrever obrigado; é muito pouco. Você me guiou, me advertiu, me ensinou. Você é grande. Um grande amigo. Um outro irmão. E como, outrora, disse um conhecido sábio: “*A vida é longa...*”.

Ao **Carlos Toufen Junior**. Ele não se deixa influenciar, sempre focado e fiel aos seus princípios. Tenho você como um grande exemplo.

Aos companheiros do LIM 9 **Marcelo Beraldo, Mauro Tucci, Roberta de Santis, Vinícius Torsani**, por compartilharem os momentos de esforço.

Ao **Eduardo Leite**, famoso pelo seu imenso intelecto. Eu tive um privilégio: conheci de perto seu caráter e posso dizer que é tão grande ou maior do que sua mente brilhante. Você me ensinou com transparência e boa vontade. Acompanhar sua forma de pensar e trabalhar serviu-me como um valioso ensinamento. Nosso convívio deixa guardadas uma forte admiração e uma enorme gratidão.

Ao **Eugenio Moraes**, grande companheiro na estrada da vida. Sempre presente nos melhores e piores momentos. Você é outro irmão.

Às mais do que funcionárias da disciplina, verdadeiras amigas, **Lúcia Alves** e **Solange Pereira**. Sempre me ajudaram com boa vontade e sem pedir nada em troca. Devo muito a vocês.

Às funcionárias da Pós-Graduação **Alessandra e Torquato Luciana Vitale** pelo indispensável apoio burocrático.

Aos funcionários do laboratório de Hemodinâmica do InCor **Irinéia, Margareth, João Baptista, João, Paulo, Simone, Teresa, Vera** pela disposição e me receber no seu ambiente de trabalho e ajudar com a realização do protocolo.

Ao **Guilherme Schettino**, uma fonte de grande aprendizado e amizade. De tudo que você já me ensinou, foram marcantes dois exemplos da sua vida pessoal: fizeram de mim mais forte.

À **Luciana Kato**, com quem compartilhei o atendimento a muitos pacientes. Obrigado pelo exemplo de seriedade e respeito pelos doentes.

Ao **Marcelo Amato**, um indivíduo à frente do seu tempo, possuidor de uma visão privilegiada dos fenômenos. Você me faz pensar na frase do matemático e filósofo inglês A.N. Whitehead: “*Qual será o absurdo de hoje que será a verdade de amanhã?*”. Ensinou-me, de modo nada egoísta, a acreditar que é possível perseguir uma ideia até o fim.

Ao **Marcelo Park**, um iluminado que trouxe um pouco mais de luz para minha existência. Aprendi a respeitar mais as pessoas depois que o conheci.

Ao **Mario Terra Filho**, possuidor de uma vontade imensa de ensinar, de agregar e de melhorar o que está à sua volta. E você consegue fazer tudo isso.

Ao **Pedro Caruso**, que deixa claro que “*o médico que só sabe Medicina, nem Medicina sabe*”. A frase é de um português, você personifica.

Ao **Rogério de Souza**. Seus movimentos são tão bem desenhados, que ele mais parece um grande enxadrista. Um ensinamento para a vida. Tenho uma profunda admiração por você. Já disse Churchill que “*o sucesso é ir de fracasso em fracasso sem perder o entusiasmo*”. Neste percurso, foram numerosos os fracassos e, por vezes, cheguei a perder o entusiasmo. Mas, sua mão me alcançou e me devolveu a força necessária para seguir adiante.

Ao **Ronaldo Kairalla**, talvez o maior clínico que conheço. Ensina a arte da observação e da perspicácia. Espero ter captado a lição.

À **Susana Hoette**, possuidora de uma capacidade incomparável de empatizar. Obrigado pela sua sensibilidade e solicitude.

À **Susimeire Gomes**. Ela é a alma do laboratório de pneumologia. Aconselhou-me com empatia em momentos de fragilidade.

À **Teresa Takagaki**, poucas palavras; muita sabedoria.

Aos incontáveis amigos **Ana C. P. Kindermann, Alan G. Marson, Alexandre Ribeiro, André Apanavicius, André Loureiro, André Nathan, Antonio E. Damin, Bruno Baldi, Bruno Bueno, Bruno N. Rodrigues, Carlos A. Almeida Jr, Carlos Corbett, César Biselli, Daniel Ciampi, Daniel Forte, Eduardo Bittar, Eduardo Borges, Fernando Ramos, Frederico Almeida, Glauco Alves, Gil Eris, Guilherme Cotti, Guilherme Fonseca, Guilherme Spina, Gustavo Amarante, Harki Tanaka, Hélio Alves, João Amadera, J Mauro Vieira Jr, J Ulysses Amigo F^o, Laerte Pastore Jr, Leandro Miranda, Lúcio Santos, Maria Auxiliadora Ferraz, Marcelo Ramos, Marcos Lucon, Marcos Y. Yamamoto, M Lourdes Alcântara, Mitsuko Bolanho, Nuno Morgado, Odilson Silvestre, Otávio Ranzani, Otelio Rigato, Paulo Martins, Paulo Tierno, Roberto Bisca, Sérgio Almeida Jr, Tânia Vaz-Guimarães, Tarso Accorsi, Valéria Gorskis, Vladimir Pizzo**, que, à sua maneira, me influenciaram e, de alguma maneira, me ajudaram na jornada.

E especialmente a eles, a quem chamamos de **pacientes**, motivo fundamental de nossa infundável busca por conhecimento e aprendizado. Eles sim são nossos verdadeiros mestres, que nos dão, por meio de sua dor e de seu sofrimento, a oportunidade de nos tornamos pessoas melhores.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

A verdadeira constituição das coisas gosta de ocultar-se.

Heráclito de Éfeso, c. 500 a.C.

SUMÁRIO

LISTA DE QUADROS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Os seres vivos e o aparelho respiratório.....	2
1.2. A circulação pulmonar.....	7
1.3. A unidade ventrículo direito-circulação pulmonar.....	8
1.4. A hipertensão arterial pulmonar.....	11
1.5. O fenômeno de auto-agravamento.....	14
1.6. O cateterismo cardíaco direito.....	16
1.7. Métodos de imagem não-invasivos.....	17
1.8. A tomografia de impedância elétrica.....	20
2. OBJETIVO.....	29
2.1. Objetivo primário.....	30
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	31
3.1. Comissão de ética.....	32
3.2. Financiamento.....	32
3.3. População.....	32
3.4. Local do estudo.....	32
3.5. Protocolo.....	33
3.5.1. Cateterismo cardíaco direito.....	33

3.5.2. Tomografia de impedância elétrica.....	35
3.5.2.1. Aquisição de imagem.....	36
3.5.2.2. Análise de imagem.....	39
3.5.2.2.1. Análise da região de interesse.....	41
3.5.2.2.2. Análise da relação ventilação-perfusão.....	45
3.6. Seguimento.....	46
3.7. Análise estatística.....	46
4. RESULTADOS.....	47
5. DISCUSSÃO.....	66
6. CONCLUSÃO.....	77
7. REFERÊNCIAS.....	79

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Características basais.....	50
Quadro 2 - Características dos sobreviventes vs. óbitos.....	60

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ilustração dos determinantes fisiológicos da pulsatilidade vascular.....	14
Figura 2 - Matriz de elementos finitos.....	23
Figura 3 - Imagem de TIE acoplada a angioTC de artérias pulmonares.....	25
Figura 4 - Variação de impedância elétrica no tempo.....	35
Figura 5 - Radiografia de tórax e faixas de eletrodos.....	37
Figura 6 - Tomógrafo de impedância elétrica e cateterismo.....	38
Figura 7 - Acoplamento eletrocardiográfico.....	38
Figura 8 - Tomógrafo de impedância elétrica ENLIGHT.....	39
Figura 9 - Tela de visualização dinâmica.....	40
Figura 10 - Tela para análise e descarte de ruídos.....	40
Figura 11 - Tabela 32 x 32 pixel a pixel.....	41
Figura 12 - Análise da região de interesse.....	43
Figura 13 - Criação de máscara.....	44
Figura 14 - Análise da ROI para ventilação.....	45
Figura 15 - Disposição de pacientes.....	48
Figura 16 - Painel hemodinâmico.....	51
Figura 17 - Imagens dinâmicas e curvas de ΔZ_V e ΔZ_Q no tempo.....	52
Figura 18 - Comparação da medida de ΔZ_Q entre os grupos HAP e NP.....	53
Figura 19 - Comparação da medida de ΔZ_V entre os grupos HAP e NP.....	54
Figura 20 - Comparação da relação $\Delta Z_V/\Delta Z_Q$ entre os grupos HAP e NP.....	55
Figura 21 - Correlação entre medida de ΔZ_Q e variáveis hemodinâmicas.....	56

Figura 22 - Correlação entre medida de ΔZ_Q^*p e variáveis hemodinâmicas.....	57
Figura 23 - Correlação entre medida de ΔZ_Q^*ASC e variáveis hemodinâmicas....	58
Figura 24 - Correlação entre relação $\Delta Z_V/\Delta Z_Q$ e variáveis hemodinâmicas.....	59
Figura 25 - Comparação da medida de ΔZ_Q entre óbitos e sobreviventes.....	61
Figura 26 - Comparação da relação $\Delta Z_V/\Delta Z_Q$ entre óbitos e sobreviventes.....	62
Figura 27 - Sobrevida global.....	63
Figura 28 - Curvas de Kaplan-Meier.....	65

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ΔZ	variação de impedância elétrica
ΔZ_Q	máxima variação de impedância elétrica durante a sístole
$\Delta Z_Q * p$	ΔZ_Q corrigida pelo peso
$\Delta Z_Q * ASC$	ΔZ_Q corrigida pela ASC
ΔZ_V	variação de impedância elétrica da ventilação
$\Delta Z_V * p$	ΔZ_V corrigida pelo peso
$\Delta Z_V * ASC$	ΔZ_V corrigida pela ASC
$\Delta Z_V / \Delta Z_Q$	relação entre ΔZ_V e ΔZ_Q
AD	átrio direito
AngioTC	angiotomografia
ASC	área de superfície corpórea
ATP	adenosina trifosfato
BNP	peptídeo atrial natriurético tipo B
CF	classe funcional
Compl	complacência vascular pulmonar
CO₂	gás carbônico
DC	débito cardíaco
DP	desvio padrão
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
DTC	doenças do tecido conectivo
FC	frequência cardíaca
HAP	hipertensão arterial pulmonar
HAPI	hipertensão arterial pulmonar idiopática
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HP	hipertensão pulmonar
IC	índice cardíaco
LIM	laboratório de investigação médica

NP	normopressóricos
NS	não significativo
O₂	oxigênio
PAD	pressão de átrio direito
PAPd	pressão diastólica de artéria pulmonar
PAPm	pressão média de artéria pulmonar
PAPs	pressão sistólica de artéria pulmonar
PdII (Pdf)	pressão diastólica final
POAP	pressão de oclusão de artéria pulmonar
PSVD	pressão sistólica do ventrículo direito
RNM	ressonância nuclear magnética
ROI	região de interesse
RVP	resistência vascular pulmonar
TC6M	teste de caminhada de seis minutos
TAPSE	excursão sistólica do plano anular tricuspídeo
TEP	tromboembolismo pulmonar
TIE	tomografia de impedância elétrica
VD	ventrículo direito
VE	ventrículo esquerdo
VRT	velocidade de regurgitação tricuspídea
Z	impedância elétrica

LISTA DE UNIDADES

μm	micrômetros
cm	centímetros
cm²	centímetros quadrados
Kg/m²	quilograma por metro quadrado
KHz	quilohertz
KV	quilovolts
L/min	litros por minuto
L/min/m²	litros por minuto por metro quadrado
m	metros
m/s	metros por segundo
m²	metros quadrados
mg/dL	miligramas por decilitro
mL	mililitros
mL/m²	mililitros por metro quadrado
mL/mm Hg	mililitros por milímetro de mercúrio
mm	milímetros
mm Hg	milímetros de mercúrio
ms	milissegundos
pg/dL	picogramas por decilitro

RESUMO

Hovnanian ALD. *Papel da tomografia de impedância elétrica em pacientes portadores de hipertensão arterial pulmonar*. [tese]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2013.

INTRODUÇÃO: A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma doença grave da circulação pulmonar, cuja adequada caracterização ainda depende do cateterismo cardíaco direito. A tomografia de impedância elétrica (TIE) é uma ferramenta de imagem não-invasiva que permite a estimativa a beira-leito da perfusão pulmonar através da medida da variação de impedância durante a sístole (ΔZ_Q). Embora a busca por métodos não-invasivos que possam descrever a HAP venha crescendo, dados a respeito da aplicação da TIE em pacientes com HAP permanecem escassos. **OBJETIVOS:** Avaliar a relação entre ΔZ_Q e perfil hemodinâmico, gravidade e prognóstico de pacientes com HAP. **MÉTODOS:** Pacientes acompanhados na Unidade de Circulação Pulmonar (InCor-HCFMUSP) e submetidos ao cateterismo cardíaco (por suspeita de HAP ou piora clínica) foram simultaneamente avaliados com a TIE. Foi possível medir ΔZ_Q por meio de acoplamento eletrocardiográfico. A variação de impedância relativa à ventilação (ΔZ_V) e a relação $\Delta Z_V/\Delta Z_Q$ também foram analisadas. Com base nos resultados do cateterismo, os pacientes foram divididos em 2 grupos: HAP e aqueles com hemodinâmica normal, nomeados normopressóricos (NP). ΔZ_Q , $\Delta Z_V/\Delta Z_Q$ e ΔZ_Q corrigido pelo parâmetro antropométrico peso ($\Delta Z_Q \cdot p$) foram comparados entre os grupos, correlacionados com parâmetros hemodinâmicos invasivos e analisados como preditores de mortalidade. **RESULTADOS:** Após o cateterismo, 35 pacientes compuseram o grupo HAP e 8 pacientes, o NP. Os pacientes com HAP apresentaram redução significativa de ΔZ_Q em comparação aos NP, bem como aumento na relação $\Delta Z_V/\Delta Z_Q$. Observou-se correlação entre ΔZ_Q e parâmetros hemodinâmicos, particularmente volume sistólico (VS) ($r = 0,66$, $r^2 = 0,43$; $p < 0,001$). O parâmetro peso aumentou a correlação entre ΔZ_Q e VS ($r = 0,77$, $r^2 = 0,59$; $p < 0,001$). Durante o período de estudo, 7 pacientes morreram; eles apresentavam perfil hemodinâmico pior, redução de ΔZ_Q comparados aos sobreviventes e uma desproporção ainda maior da relação $\Delta Z_V/\Delta Z_Q$. A sobrevida global em 36 meses foi de 65%. A sobrevida foi menor no grupo de pacientes com $\Delta Z_Q \cdot p < 154,6\%$ ou $\Delta Z_V/\Delta Z_Q > 12$. **CONCLUSÕES:** A medida de ΔZ_Q , particularmente corrigida pelo peso, está associada ao perfil hemodinâmico de pacientes com HAP, e sua redução, associada com gravidade de doença e pior prognóstico.

Descritores: Circulação pulmonar; Hipertensão pulmonar; Impedância elétrica; Tomografia; Cateterismo cardíaco; Hemodinâmica/fisiologia; Imagem de perfusão/métodos; Análise de sobrevida.

ABSTRACT

Hovnanian ALD. *Electrical impedance tomography in patients with pulmonary arterial hypertension* [tese]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2013.

BACKGROUND: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a severe disease of the pulmonary circulation, which still relies on the right heart catheterization (RHC) for its accurate characterization. Electrical impedance tomography (EIT) is a non-invasive image tool that allows the bedside estimation of lung perfusion through the measurement of impedance variation during systole (ΔZ_Q). Although the search for non-invasive methods for evaluation of PAH is developing, data concerning application of EIT in PAH patients remain scant. **OBJECTIVES:** To evaluate the relationship between ΔZ_Q and the hemodynamic profile, severity, and prognosis of PAH patients. **METHODS:** Patients followed at the Pulmonary Circulation Unit (InCor-HCFMUSP) and submitted to RHC (due to the suspicion of PAH or clinical worsening) were simultaneously evaluated by means of EIT. It was possible to measure ΔZ_Q by producing ECG-gated EIT images. The impedance variation related to ventilation (ΔZ_V) and the $\Delta Z_V/\Delta Z_Q$ ratio were also analyzed. Based on the results of RHC, patients were discriminated into 2 groups: PAH and those with normal hemodynamics, referred as normo-pressor (NP) group. ΔZ_Q , $\Delta Z_V/\Delta Z_Q$, and ΔZ_Q corrected by the anthropometric parameter weight ($\Delta Z_Q * w$) were compared between groups, correlated to hemodynamic parameters, and analyzed as predictors of mortality. **RESULTS:** After RHC, 35 patients composed the PAH group, and 8 patients, the NP one. PAH patients showed a significant reduction of ΔZ_Q as compared to NP, as well as an increase of $\Delta Z_V/\Delta Z_Q$. A significant correlation between ΔZ_Q and hemodynamic parameters was found, particularly with stroke volume (SV) ($r = 0.66$, $R^2 = 0.43$; $p < 0.001$). Weight correction increased the correlation between ΔZ_Q and SV ($r = 0.77$, $R^2 = 0.59$; $p < 0.001$). During the study period, 7 patients died; they presented a worse hemodynamic profile, reduction of ΔZ_Q compared to PAH survivors, and an even higher $\Delta Z_V/\Delta Z_Q$ ratio. The overall survival at 36 months was 65%. Patients with $\Delta Z_Q * w < 154.6$ Kg.% or $\Delta Z_V/\Delta Z_Q > 12$ presented worse survival. **CONCLUSIONS:** ΔZ_Q , particularly corrected by weight, is associated with hemodynamic status of PAH patients and its reduction is associated with disease severity and worse prognosis.

Descriptors: Pulmonary circulation; Hypertension, pulmonary; Electric impedance; Tomography; Cardiac catheterization; Hemodynamics/physiology; Perfusion imaging/methods; Survival analysis.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Os seres vivos e o aparelho respiratório

À exceção de alguns microorganismos anaeróbios, todos os seres vivos dependem da captação de oxigênio (O_2) do meio ambiente e de sua utilização para sustentar a vida celular. Destinada à mitocôndria com vistas à produção de adenosina trifosfato (ATP), cada molécula de O_2 produz uma molécula de gás carbônico (CO_2) que é devolvida à atmosfera. Esta é a chamada respiração celular. Sob a óptica da biologia, é graças a este bem engendrado intercâmbio de gases que a existência da maior parte dos seres vivos torna-se uma realidade.

Nos seres unicelulares, a troca gasosa dá-se por simples difusão através de uma membrana semipermeável, a membrana celular, única interface com o meio. Entretanto, o surgimento dos seres pluricelulares forçou o desenvolvimento de adaptações estruturais. O reino vegetal resolveu a questão com o sistema de estômatos, aberturas localizadas na superfície das folhas, estrategicamente adaptadas para troca de gases.¹ Mas, no mundo animal, o grande incremento do metabolismo energético celular foi mais exigente: selecionou o desenvolvimento de sistemas mais complexos que fossem capazes de (i) captar O_2 do meio ambiente e eliminar CO_2 para o mesmo em maiores quantidades e de (ii) transportar ambos os gases no interior do animal. Surgem os aparelhos respiratório e cardiocirculatório.

Ao longo da evolução animal, diversas transformações foram necessárias para satisfazer a demanda metabólica de O_2 entre as diferentes classes e garantir

sua adaptação ao meio. Entre os invertebrados, os anelídeos sequer possuem um aparelho respiratório; toda troca gasosa dá-se através de sua pele fina, recoberta por muco e altamente vascularizada. Já os insetos desenvolveram um sistema de condução de ar bastante simples, o sistema traqueal, formado por túbulos amplamente ramificados que transportam O_2 diretamente até as células e CO_2 até o meio sem a dependência do aparelho cardiocirculatório, que se encontra bastante primitivo.² Os moluscos desenvolveram o sistema de brânquias que, de posse de engenharia simples e elegante, tornou a vida dentro da água sustentável. Neste sistema, o fluxo contínuo de água que permeia as brânquias garante ao mesmo tempo seu suporte mecânico e a realização da troca gasosa por meio do mecanismo de contracorrente, no qual o fluxo de água movimenta-se em sentido contrário ao fluxo sanguíneo.³

O sistema branquial ganhou enorme variabilidade entre as diferentes espécies de moluscos, mas foi nos peixes que se tornou bastante conhecido graças à sofisticação obtida com o reforço cartilaginoso ou esquelético dos arcos branquiais, com o bombeamento buco-opercular de água, além do grande incremento no número de brânquias;³ tudo isto possibilitou maior eficiência da troca gasosa com vistas a satisfazer à maior demanda metabólica destes animais.

Algumas espécies de peixes esqueléticos (hoje são conhecidas cerca de 400) foram além e tornaram-se capazes de captar O_2 diretamente do ar, seja através da superfície corpórea, ou deglutindo ar, ou mesmo por meio de especializações do canal digestivo.³ Ainda mais marcante, porque não

revolucionário, foi o desenvolvimento de uma ultra especialização posicionada em paralelo ao sistema branquial, os pulmões, presentes em seis espécies do chamado peixe pulmonado, cujos ancestrais provavelmente deram o primeiro passo para fora d'água.³ Aliado ao desenvolvimento dos membros e ao reforço do esqueleto ósseo para suportar a gravidade, o aparecimento dos pulmões representa uma das maiores conquistas para a transição da vida animal aquática para a vida terrestre.⁴ E emergem os anfíbios.

Brânquias, pulmões e mesmo a pele são usados em diversas combinações para garantir a troca gasosa dos anfíbios. Na fase de larvas aquáticas, a troca dá-se por meio de sistema branquial. Na vida adulta, exceção feita aos sapos, os pulmões ainda são bastante rudimentares, constituindo-se em sacos com área de superfície pequena e paredes espessas bem vascularizadas; fato é que cerca de 25% da troca gasosa são realizados através da pele.³ A salamandra sem pulmão, um caso extremo, executa 100% da troca gasosa através da pele,³ justificando a preferência destes animais por ambientes úmidos.

Já a classe reptiliana, por ocasião de sua pele espessa e pouco permeável, salvo raras exceções, realiza toda a troca gasosa utilizando os pulmões, que evoluíram dramaticamente. A estrutura sacular com cavidade central aberta observada nos peixes pulmonados e anfíbios (e também presente na maior parte dos lagartos e cobras) cedeu lugar ao pulmão multicameral, um grande passo evolucionário para a próxima geração de animais.³ Encontrado nos crocodilos, tartarugas e lagartos com alta capacidade aeróbica, o pulmão multicameral é

constituído de múltiplos compartimentos, cujas numerosas septações funcionam como grandes captadores de O_2 .³ Esta nova configuração estrutural acompanhou-se de outra valiosa conquista: a substituição da despressurização bucal utilizada pelos peixes pulmonados e anfíbios para um processo mais sofisticado de sucção, garantindo maior movimentação de ar por ação de bem desenhados músculos torácicos e abdominais.³

Mas foi na transição dos animais pecilotermos para os homeotermos que o aparelho respiratório sofreu as mais profundas modificações. Animais como as aves e os mamíferos dependem de tamanha produção de ATP para manutenção de sua temperatura corporal e de suas atividades que suas células precisaram equipar-se com um vasto número de mitocôndrias. Ótima adaptação, mas acompanhada de um grande ônus: a intensa necessidade por O_2 . Para que grandes quantidades de O_2 atingissem os tecidos de forma a suprir tamanho metabolismo oxidativo, importantes adaptações ocorreram no aparelho respiratório e no sistema cardiocirculatório destes animais.⁵

As adaptações do aparelho respiratório vão desde a sofisticação do intrincado controle neural da ventilação até o desenvolvimento, nas aves, do sistema paleopulmonar que fez do voo uma realidade para animais relativamente grandes. Considerando apenas a habilidade de troca gasosa, a primeira modificação respiratória diz respeito à arquitetura pulmonar. Com vistas ao melhor aproveitamento de O_2 do ar inspirado, a microarquitetura pulmonar destes animais passou por duas marcantes transformações: o aumento da área de superfície de

epitélio alveolar e o adelgaçamento do septo alveolar. A superfície alveolar ampliou-se de cerca de 100 cm^2 num peixe pulmonado até mais de 50 m^2 num mamífero,³ sem que o fator tenha sido necessariamente tamanho do pulmão. Comparando animais de mesmo tamanho, como um pequeno réptil a um pequeno roedor, o pulmão do réptil chega a ser 5 vezes maior em tamanho, mas com superfície de troca 10 vezes menor. No ser humano adulto, os pulmões chegam a conter 300 milhões de alvéolos com diâmetro médio de $0,25 \text{ mm}$, que, juntos, somam área de troca de 120 a 140 m^2 .³ A outra sensível modificação da arquitetura pulmonar ocorreu na membrana alvéolo-capilar que se tornou consideravelmente mais fina e altamente permeável: $5-10 \mu\text{m}$ nos peixes pulmonados; $1 \mu\text{m}$ em crocodilos; $0,5 \mu\text{m}$ em lagartos, serpentes e tartarugas; $0,4-0,5 \mu\text{m}$ nos mamíferos; até espessuras tão diminutas quanto $0,2 \mu\text{m}$ em algumas espécies de aves, uma redução que atinge a ordem de 50 vezes. Estas adaptações pulmonares representam um dramático passo evolucionário, ampliando sobremaneira a capacidade destes animais de captar O_2 do meio ambiente. Mas este não foi o único ajuste estrutural. Para que tão delicada estrutura alveolar pudesse manter-se viável e estável, algumas adaptações se definiram em outro território: a circulação pulmonar.

1.2. A circulação pulmonar

A pressão arterial sistêmica dos animais homeotermos é a maior observada em todo o reino animal.⁵ Tal achado é justificado pelo alto fluxo sanguíneo e pela alta resistência vascular na circulação sistêmica destes animais. No entanto, pulmões com septos de espessura da ordem de 0,2 a 0,5 μm não suportariam pressões arteriais em níveis sistêmicos, nem os alvéolos manter-se-iam aerados; eles seriam literalmente inundados. O caminho encontrado foi movimentar o sangue sob baixas pressões.⁶ Para tal, a solução foi simples e perfeita: o septo interventricular fechou-se, separando completamente o ventrículo direito (VD) do esquerdo de modo a criar dois sistemas vasculares independentes e fechados, cada qual com suas particularidades. Nasce a circulação pulmonar dos homeotermos.

Com vistas a acompanhar o grande crescimento da área de superfície do epitélio alveolar, a circulação pulmonar tornou-se anatomicamente tão vasta que os pulmões desenvolveram a maior quantidade de vasos por mm^3 de tecido comparativamente a outros órgãos. Esta característica permitiu que a área vascular pulmonar total se tornasse muito ampla. Uma vez que o raio de um sistema mecânico é considerado matemática, física e inversamente o maior determinante da resistência do circuito, a circulação pulmonar dos animais homeotermos dotou-se de uma valiosa particularidade: a baixa resistência vascular pulmonar (RVP), cerca de 1/20 menor do que a resistência vascular

sistêmica em condições normais.⁶ Mais outras duas modificações, a perda de arteríolas pré-capilares⁷ e a redução em 3 a 5 vezes da camada muscular em comparação às artérias sistêmicas, trouxeram uma segunda peculiaridade igualmente importante: a alta elasticidade, tornando os vasos pulmonares capazes de acomodar grandes volumes sanguíneos. É graças às propriedades mecânicas de baixa resistência e alta complacência que a circulação pulmonar pôde se tornar um sistema vascular de baixas pressões, viabilizando em definitivo a preservação de uma arquitetura pulmonar tão delicada e a existência da vida animal em homeotermia.

1.3. A unidade ventrículo direito-circulação pulmonar

A movimentação de um fluido num determinado sistema mecânico depende incondicionalmente da existência de gradiente de pressão entre dois pontos deste sistema. No lado da ventilação, a musculatura respiratória representa a força motriz para movimentar o ar. Analogamente, o deslocamento de sangue ao longo da circulação pulmonar não seria possível sem a ação contrátil do VD que se encontra diretamente acoplado à circulação pulmonar, formando uma unidade funcional.

O coração também sofreu modificações ao longo da evolução das classes e espécies, sendo a completa separação entre os ventrículos a mais marcante e decisiva na adaptação morfológica e funcional do ventrículo direito à circulação

pulmonar. Estas transformações fizeram do VD uma câmara bastante distinta do ventrículo esquerdo (VE). Anatomicamente, o VD tem espessura de menos de 1 a 3 mm ao passo que a parede livre do VE possui cerca de 10 mm; sua massa corresponde a 1/6 da massa total do coração; suas fibras apresentam disposição em crescente na base e triangular no ápice ao contrário da distribuição concêntrica das fibras do VE;⁸ e o VD esvazia completamente auxiliado pela protrusão do VE durante a sístole.⁹ De posse destas características, o VD tornou-se altamente capaz de tolerar grandes variações volumétricas sob baixa tensão, recebendo a alcunha de câmara de complacência.¹⁰

A tensão exercida sobre a parede do ventrículo ao final da diástole é denominada pré-carga. Também pode ser chamada de pressão de enchimento do ventrículo ou pressão diastólica final (a PdII ou Pdf). Seu conceito baseia-se nos estudos fisiológicos de Guyton e, a despeito de controvérsias,¹¹ guarda relação com a pressão de átrio direito (AD) e com o volume de enchimento ventricular ou volume diastólico final. O volume diastólico final modifica o comprimento do sarcômero, determinando o grau de acoplamento entre actina e miosina e a capacidade da fibra muscular de gerar tensão. Logo, volumes de enchimento que resultem em comprimentos de sarcômero aquém ou além de sua estreita faixa ótima comprometem o desempenho ventricular. É o princípio de Frank-Starling.¹² O volume diastólico é, portanto, um dos grandes determinantes do volume sistólico (VS).

O recrutamento contrátil via mecanismo de Frank-Starling, também referido como auto-regulação heterométrica, foi descrito experimentalmente no estudo do VE. Por outro lado, aplicado ao VD, o princípio esbarra em limitação conceitual, uma vez que, em condições de enchimento normal, o VD sofre pequena variação na área de superfície de sua parede livre durante a diástole.¹³ Modelos em ventrículos neonatais apoiam a hipótese do chamado “efeito Anrep” (ou auto-regulação homeométrica), no qual um aumento intrínseco da capacidade contrátil do VD ocorreria em resposta a aumentos da pós-carga na ausência de estímulo catecolaminérgico e independente do estiramento muscular.¹³

Já o conceito de pós-carga segue a Lei de Laplace que postula que, para uma estrutura geometricamente esférica, maior tensão será exercida sobre sua parede quanto menor for seu raio. Uma vez que o VD não é esférico e que o raio da curvatura de sua parede livre aumenta durante a contração, a lei de Laplace também encontra limitações para o VD. De qualquer maneira, a pós-carga refere-se à tensão na parede do ventrículo ao final da sístole e é determinada pela combinação de três elementos mecânicos próprios do sistema vascular: resistência vascular, impedância característica e onda de reflexão combinados à abertura das valvas semilunares e à pressão transmural na parede do ventrículo.¹¹

A pós-carga do VD é oferecida pela circulação pulmonar e pode ser conceitualmente descrita como a chamada impedância arterial pulmonar de entrada, que agrega os conceitos de resistência, complacência e um componente dinâmico chamado indutância.⁶ Nas aves e nos mamíferos, em condições normais,

a pós-carga é baixa bem como o trabalho do VD, uma vez que um gradiente pressórico de apenas 5 mm Hg ao longo da circulação pulmonar é suficiente para manter o débito cardíaco (DC).⁶ No entanto, alterações mecânicas, estruturais e/ou funcionais da vasculatura pulmonar, que resultem em elevação da impedância de entrada, podem gerar comprometimento funcional do VD. É o que acontece na hipertensão pulmonar (HP).

1.4. A Hipertensão Arterial Pulmonar

A HP é uma condição hemodinâmica e fisiopatológica da circulação pulmonar, cuja identificação depende, ainda hoje, do estudo hemodinâmico invasivo realizado em repouso. De acordo com a última diretriz de 2009, a doença é definida pelo encontro de pressão média de artéria pulmonar (PAPm) ≥ 25 mm Hg no cateterismo cardíaco direito.¹⁴ Nas doenças do coração esquerdo, pode ser encontrado aumento das pressões de enchimento das câmaras esquerdas que se acompanha de elevação de pressão no compartimento venoso da circulação pulmonar. A medida da pressão de oclusão de artéria pulmonar (POAP), obtida com o uso do cateter de artéria pulmonar (ou cateter de Swan-Ganz), é que possibilita a estimativa da pressão venosa da circulação pulmonar. É a POAP o elemento de estratificação da HP em pré e pós-capilar: POAP ≤ 15 mm Hg define HP pré-capilar, ao passo que POAP > 15 mm Hg identifica a HP pós-capilar. A HP pré-capilar compreende um grande número de etiologias agrupadas, com base na

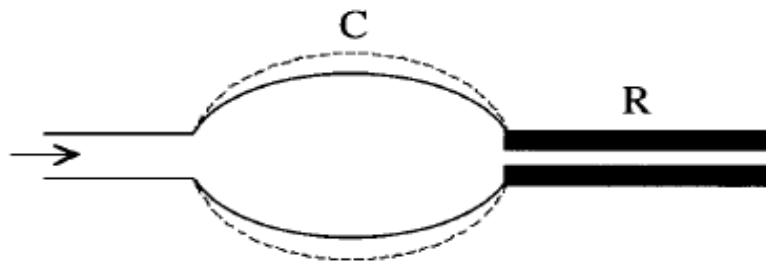
sua fisiopatologia, em 4 grupos: grupo 1 – hipertensão arterial pulmonar (HAP), grupo 3 – HP devido a doenças pulmonares e/ou hipóxia, grupo 4 – HP tromboembólica crônica e grupo 5 – HP com mecanismos não evidentes e/ou multifatoriais. O grupo 2 compreende a HP pós-capilar.¹⁴

A HAP é uma doença grave e progressiva da circulação pulmonar e também a forma mais estudada de HP. Registro francês de 2006 sobre a prevalência de HAP aponta números de pelo menos 15 casos por milhão e 5,9 casos por milhão na forma idiopática.¹⁵ Dados de estudo escocês de 2007 confirmam os achados franceses com a observação de 15 a 50 casos de HAP por milhão na população européia.¹⁶ Entre 2006 e 2007, o estudo REVEAL¹⁷ registrou incidência de 1,1 casos de HAP por milhão por ano e prevalência de 12,4 casos por milhão na população norte-americana. Levantamento mais recente, reunindo casos incidentes de HAPI, HAP hereditária e HAP associada a anorexígenos na população inglesa e irlandesa, estimou incidência de 1,1 casos por milhão por ano e prevalência de 6,6 casos por milhão no ano de 2009.¹⁸ O perfil demográfico vem sofrendo algumas modificações ao longo dos últimos anos. Em comparação ao primeiro levantamento realizado ao longo dos anos 1980 pelo NIH (*National Institutes of Health*),¹⁹ hoje, os portadores de HAP são mais velhos, mais obesos, possuem mais comorbidades e contemplam uma proporção ainda maior de mulheres.¹⁵⁻¹⁷

Sob o ponto de vista fisiopatológico, a HAP tem como ponto de partida a disfunção endotelial, um fenômeno complexo causado por estímulos diversos

como: (i) o insulto mecânico observado em condições de hiperfluxo característico das cardiopatias congênitas e da hipertensão portal; (ii) a agressão inflamatória presente nas doenças do colágeno e na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV); (iii) a mutação genética nos casos de HAP hereditária; ou mesmo (iv) mecanismos desconhecidos como no caso da forma idiopática, a HAPI. Apesar desta heterogeneidade de condições, virtualmente todas as etiologias de HAP compartilham de alterações patológicas idênticas na microcirculação pulmonar,¹⁴ cunhadas por quatro processos centrais - a inflamação, a trombose, a vasoconstrição e o remodelamento proliferativo e obstrutivo - os quais variam em apresentação e intensidade de acordo com a etiologia, o polimorfismo genético e o estágio da doença.

Vimos que a característica primordial da circulação pulmonar é movimentar e distribuir sangue no interior dos pulmões sustentando baixas pressões mesmo na presença de alto fluxo.²⁰ No entanto, o dano estrutural à arquitetura vascular pulmonar termina por comprometer duas importantes propriedades do sistema: sua pulsatilidade e sua área vascular total. A pulsatilidade de um sistema arterial é a resultante de 3 componentes físicos: fluxo, complacência local e resistência distal (Figura 1). A redução de pulsatilidade se associa à perda de área vascular total para afetar, por fim, o VD até sua completa desadaptação mecânica.



A seta representa o fluxo do fluido dentro do sistema . DC: débito cardíaco; C: complacência vascular local. R: resistência vascular distal.²¹

Figura 1. Ilustração dos determinantes fisiológicos da pulsatilidade vascular

1.5. O fenômeno de auto agravamento

Os ventrículos compartilham de parede comum, o septo interventricular, -se mecanicamente dependentes. Por ser móvel, o septo desloca-se na direção do VD quando da sístole, de forma a contribuir para o seu VS.⁸ Na HP, o VD dilata-se à medida que aumenta a pós-carga. Elevam-se o volume e a pressão diastólica final e o septo termina por se deslocar para a esquerda reduzindo o volume diastólico do VE.⁶ Este é o chamado fenômeno de Bernheim reverso.

Uma vez que a pressão sistólica do VE é igual pressão na raiz da aorta, que por sua vez é igual à pressão sistólica na microcirculação coronária intramural, não há gradiente pressórico para perfusão do VE durante a sístole. É por isso que o VE só é perfundido durante a diástole. Ao contrário, em condições

normais, como a pressão sistólica do VD é muito menor do que a pressão sistólica dos ramos intramurais da coronária direita, o VD é perfundido tanto na sístole como na diástole.⁶

Contudo, em se dilatando por ocasião de aumento de pós-carga, o VD entra em um ciclo de auto agravamento que pode se tornar irreversível.⁶ Com o deslocamento do septo para a esquerda, o VE gera menor pressão de pulso por conta de redução da pressão sistólica. Enquanto isso, no VD, o gradiente de perfusão durante a sístole sofre importante redução podendo até se anular. O VD, isquêmico, torna-se ainda mais disfuncional, reduzindo o enchimento do VE. O processo culmina com o colapso cardiocirculatório.⁶

Todo o panorama clínico-funcional-hemodinâmico característico da HAP encontra-se apoiado no conhecimento de sua fisiopatologia. Foi assim que seu diagnóstico evoluiu, sua classificação aprimorou-se e novos tratamentos emergiram. Contudo, ainda que grandes avanços no tratamento da HAP tenham sido registrados na última década, a sobrevida de pacientes com HAP ainda é pobre e seu prognóstico, sombrio, de modo que ainda estamos longe de alcançar a cura para a doença.²² O elemento que fundamenta este cenário é a desregulação irreversível da delicada interface entre o desempenho do VD e a mecânica circulatória. A questão aparece em como estudar e mensurar dinamicamente este fenômeno *in vivo* num sistema circulatório tão amplo, fechado, em pleno funcionamento e ainda em situação de doença.

1.6. O cateterismo cardíaco direito

Muito tempo decorreu para que a fisiologia da circulação pulmonar pudesse ser compreendida. O impedimento esbarrava na impossibilidade de estudo direto do território vascular pulmonar empregando-se as técnicas disponíveis no começo do século XX. Até o fim da década de 30, não havia método capaz de trazer informações nem sobre a interação cardio-pulmonar nem sobre a relação ventilação-perfusão. O marco histórico deu-se em 1940, quando a integração dos trabalhos fisiológicos de Richards e Cournand²³ com o registro radiográfico de Forssman de 1929²⁴ (documentando a presença de um cateter em seu próprio coração) culminou com o cateterismo do ventrículo direito e das artérias pulmonares. O fato revolucionou o conhecimento no âmbito da medicina cardiorrespiratória. Foi o acesso às medidas hemodinâmicas de pressão e fluxo que trouxe oportunidade ímpar para o reconhecimento da circulação pulmonar como um sistema arterial exclusivo.

Mas não foi somente o aspecto fisiológico da circulação pulmonar a ser compreendido pelo estudo hemodinâmico invasivo. O método também se mostrou capaz de revelar a situação anatômica dos vasos pulmonares e das câmaras cardíacas direitas através do uso de contraste iodado, transformando-se também numa ferramenta de imagem. Contemplados o estado anatômico e funcional da circulação pulmonar, consagrou-se, o cateterismo cardíaco direito, no estudo do território vascular pulmonar. Todavia, ainda que considerado padrão-ouro, o

estudo hemodinâmico esbarra em importantes limitações para os dias atuais: seu caráter invasivo, o alto custo, o emprego de radiação e a dependência de operador especializado, abrindo espaço para o desenvolvimento de métodos de imagem não-invasivos.

1.7. Métodos de imagem não-invasivos

Um grande esforço vem sendo realizado a favor do desenvolvimento de métodos de imagem não-invasivos que possam obter informações tanto anatômicas quanto funcionais a respeito da circulação pulmonar de maneira acurada e reproduzível.

No entanto, estudar a circulação pulmonar de forma não-invasiva é bastante difícil, porquanto são poucos os métodos que possuem resolução espacial e sensibilidade suficientes para avaliar o território da circulação pulmonar mais comprometido pela HP, a microcirculação, além do que grande parte das informações sobre a rede vascular pulmonar é obtida indiretamente na figura do VD.

Desprovida de sua exclusividade de alta complacência e baixa resistência, a pequena circulação acaba por comprometer a unidade ventrículo direito-circulação pulmonar. Logo, obter a imagem do VD e compreender seus achados pode refletir indiretamente o estado mecânico e funcional da circulação pulmonar.

Não obstante, a posição anatômica do VD e sua geometria complexa fazem da avaliação de sua morfologia e função um verdadeiro desafio para os métodos de imagem não-invasivos bidimensionais.

Os métodos de imagem atualmente disponíveis para estudo da circulação pulmonar empregam diferentes tecnologias e vão desde a radiografia simples de tórax até a ressonância nuclear magnética (RNM).

A radiografia simples, ainda que repleta de limitações, pode ser útil no diagnóstico de doenças cardiorrespiratórias não identificadas clinicamente além de identificar sinais clássicos de HP, presentes em mais de 85% dos pacientes com HP,²⁵ como: o aumento do calibre das artérias pulmonares no nível do hilo, possibilitando o cálculo do índice hilar-torácico;²⁶ o afinamento periférico dos vasos (o chamado sinal das artérias em “galho seco”); o achado de periferia pulmonar hiperluscente; além da dilatação do VD e do AD.²⁵

A ecocardiografia transtorácica desenvolveu-se sobremaneira a partir da década de 1980, tornando-se, nos dias de hoje, o exame não-invasivo de imagem mais praticado no diagnóstico de HP. Recomenda-se que seja sempre solicitada quando da suspeita de HP.¹⁴ Além de oferecer medidas diretas do tamanho das câmaras direitas e de identificar a presença de derrame pericárdico e movimentação paradoxal do septo interventricular (todos indicativos de HP), o exame possibilita o cálculo de uma série de variáveis que guardam correlação com parâmetros hemodinâmicos invasivos. Dentre as mais utilizadas, encontram-se: a velocidade de regurgitação tricuspídea (VRT);²⁷ a estimativa da pressão

sistólica do ventrículo direito (PSVD) através da equação simplificada de Bernoulli;²⁸ o índice TAPSE (excursão sistólica do plano anular tricúspideo);²⁹ e o índice Tei,³⁰ sendo os dois últimos associados a predição de sobrevida na HAP.

Já a cintilografia pulmonar de inalação-perfusão deve ser utilizada de rotina na avaliação de pacientes com HP com vistas à investigação de tromboembolismo pulmonar (TEP) crônico. Observou-se que mesmo comparada à angiotomografia (angioTC), a sensibilidade da cintilografia é muito superior quando do encontro de um ou mais defeitos segmentares de perfusão (96% vs. 51%),³¹ ao passo que um resultado negativo ou de baixa probabilidade praticamente afasta o diagnóstico. Estes achados colocam a cintilografia como modalidade diagnóstica de escolha para afastar o TEP crônico.³²

A angioTC das artérias pulmonares, graças à combinação da tecnologia de múltiplos detectores com a injeção automatizada de contraste intravenoso, atingiu tamanha resolução espacial que é capaz de trazer informações anatômicas sobre a circulação pulmonar com grande precisão e qualidade.³³ Graças ao acoplamento eletrocardiográfico, o método possibilita a reconstrução do VD em qualquer fase do ciclo cardíaco, garantido acesso a medidas de função e volume.³⁴

Novas tecnologias de imagem, como a *dual-source computed tomography*, na qual a imagem é obtida usando-se dois tubos de raios-X com diferentes quilovoltagens (KV), são capazes de acessar regionalmente a perfusão pulmonar com maior acurácia, trazendo a informação funcional outrora ocultada pela

angioTC.³⁵ Esta tecnologia possibilita a obtenção do estudo angiográfico e perfusional em um único exame.

Os benefícios da RNM vão além. Assim como a angioTC, realizada com acoplamento eletrocardiográfico, a RNM tem revelado implicações tanto no estudo direto do VD, ao possibilitar a aquisição de imagens dinâmicas da contração miocárdica com a mais alta resolução temporal e espacial, como na avaliação funcional da microcirculação pulmonar em tempo real,³⁶ aproximando-se do método ideal. Parâmetros estruturais e funcionais do VD como o VS, dilatação do VD e enchimento reduzido do VE mostraram-se bons preditores de mortalidade.³⁷ Contudo, por ocasião de baixa disponibilidade, alto custo e baixa velocidade de aquisição, a aplicação deste método restringe-se a poucos centros no mundo.

Surge oportunidade e interesse para explorar o potencial de uma nova ferramenta de imagem: a tomografia de impedância elétrica (TIE).

1.8. A tomografia de impedância elétrica

O conceito de impedância elétrica refere-se à relação entre gradiente de voltagem gerado num determinado circuito elétrico e sua corrente resultante. Impedância é a combinação de resistência e reatância, medida em ohms e representada pelo símbolo Z. Reatância é o componente da impedância que não é exclusivamente atribuído à resistência, mas às propriedades capacitivas do

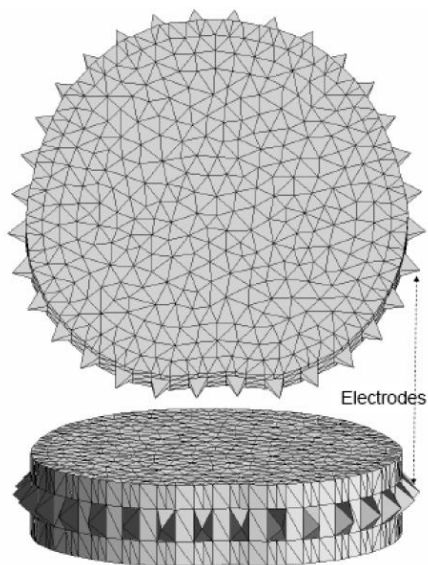
circuito. A resultante se refere à oposição total que um circuito oferece ao fluxo de corrente alternada para uma determinada frequência.^{38,39} Isto significa que quanto mais resistivo (ou menos condutor) um circuito, um material ou mesmo um tecido são, maior valor de impedância terão. O estudo da fisiologia de membranas celulares e de seus canais iônicos trouxe importantes contribuições para o entendimento de que a célula funciona como um circuito elétrico. Diferentes células possuem diferentes concentrações citoplasmáticas de íons e padrões distintos de transporte iônico através de suas membranas. Como resultado, as células manifestam comportamentos elétricos diversos. O mesmo é verdadeiro para os tecidos: diferentes tecidos funcionam como verdadeiros condutores de eletricidade, o que varia diretamente com a quantidade de íons livres. Portanto, os tecidos expressam diferentes valores de resistividade, condutividade e impedância elétrica. A questão aparece em como mensurar estas diferenças. Um sistema aparentemente simples é capaz de medir a impedância elétrica de um tecido ou de determinada estrutura através da distribuição de eletrodos colocados em contato com sua superfície. Este sistema é a tomografia de impedância elétrica (TIE).⁴⁰

A primeira imagem de impedância foi publicada por Henderson, Webster e Swanson em 1976. Já as primeiras imagens tomográficas datam de 1983 graças aos trabalhos de Barber e Brown, dois pesquisadores da Universidade de Sheffield (UK) que desenvolveram o primeiro tomógrafo de impedância elétrica, capaz de obter imagens de um braço humano com resolução suficiente para distinguir áreas de gordura e osso.³⁸

O tomógrafo de impedância elétrica compreende um sistema que utiliza 8, 16 ou 32 eletrodos dispostos em faixa e conectados a uma plataforma eletrônica, responsável pela injeção de corrente elétrica, mensuração de voltagem e conversão em pixel. O sistema funciona da seguinte maneira: pequenas alíquotas de corrente elétrica (da ordem de 5-8 mA; 50-1.000 KHz) são injetadas num par de eletrodos separados por um eletrodo de condução; os eletrodos remanescentes conduzem corrente e medem o gradiente de voltagem gerado na superfície. Quando um ciclo completo de aquisição é atingido, são produzidas $n \times (n-3)$ medidas de voltagem (onde n se refere ao número de eletrodos). Nos sistemas de 32 eletrodos, um ciclo completo de aquisição produz 928 (32×29) medidas de voltagem.^{41,42} Todas estas as medidas são incorporadas a algoritmos matemáticos de reconstrução de imagem, que geram uma estimativa da distribuição de impedâncias a partir de uma matriz de sensibilidade. Esta matriz é derivada de um modelo de elementos finitos em 3 dimensões da área de secção transversa do tórax (Figura 2). Por fim, o fluxo aferente de elétrons é convertido em pixel, o elemento mínimo necessário para formação de imagem computacional. Algoritmos antigos, como o desenvolvido pela Universidade de Sheffield na década de 80, assumem um padrão de geometria circular para estruturas que nem sempre são circulares como é o caso do tórax. Este fato potencialmente superestima o tamanho do objeto, gerando distorção na imagem adquirida.⁴³ No Brasil, o tomógrafo ENLIGHT, desenvolvido pelo Laboratório de Pneumologia Experimental da FMUSP (LIM 09) em parceria com a Escola Politécnica de Engenharia da USP e a Dixtal Biomédica Ltda., produz 50 imagens por segundo em padrão não-

circular graças à solução do “problema inverso para o campo elétrico” e ao desenvolvimento de algoritmos de alta performance para reconstrução da imagem. Resumidamente, a TIE mede variações de condutividade dentro de um corpo a partir da estimulação com correntes elétricas e medidas de voltagem na sua superfície transformando-as em imagem computacional.^{44,45}

As aplicações da tomografia de impedância elétrica são diversas. Estudos demonstraram potencial aplicações no diagnóstico de condições como tumores encefálicos,⁴⁶ acidente vascular cerebral,⁴⁶ câncer de mama⁴⁷ e quantificação de esvaziamento gástrico.⁴⁸



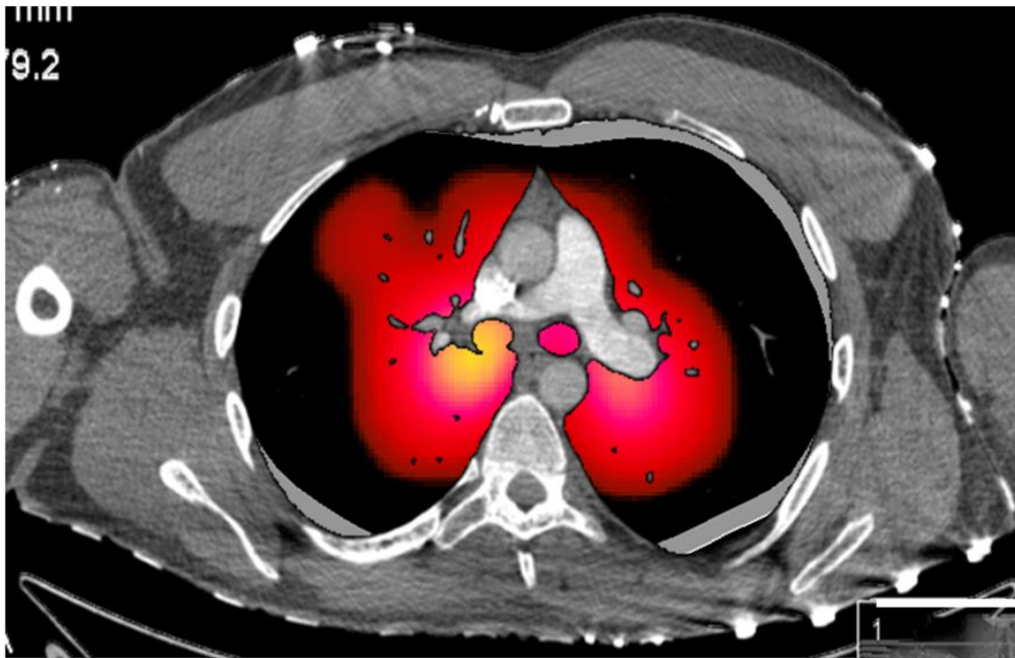
Fonte: referência 41.

Figura 2. Matriz de elementos finitos

Na medicina respiratória, o caminho da TIE parece promissor. As propriedades biológicas torácicas fazem do tórax um interessante objeto de estudo para a TIE, uma vez que ar e sangue, dois fluidos com condutividades bastante diferentes, compartilham do mesmo compartimento e variam de volume ritmicamente ao longo do ciclo cardio-respiratório. O movimento periódico de ar e sangue através afeta diretamente as propriedades elétricas do tórax ao longo do tempo.⁴⁹ O ar, mau condutor de corrente elétrica, promove grandes incrementos de impedância elétrica, tipicamente um aumento de cerca de 10% em relação à impedância basal ao final de uma inspiração normal.⁴⁴ Isto porque, ao esticar os septos alveolares, tornando-os mais delgados, o ar aumenta a resistência do tecido pulmonar à passagem e corrente elétrica. Em contrapartida, o aumento do conteúdo de sangue no interior da circulação pulmonar após sua ejeção do VD e o consequente abaulamento dos septos alveolares resulta em redução de 1% da impedância elétrica pulmonar (o sangue é 5 vezes menos resistivo do que o ar e 3 vezes menos resistivo do que a resistência média da caixa torácica).^{39,48,50} A movimentação de sangue, portanto, gera uma alteração de sinal 10 vezes menor do que a causada pela movimentação de ar. Estas características oferecem grande oportunidade para estudo da distribuição de ventilação e perfusão no parênquima pulmonar.

Entretanto, o método é bastante sensível à geometria não-circular do tórax, à posição dos eletrodos durante a respiração e a um fenômeno inevitável de dispersão elétrica, de tal modo a fornecer imagens sujeitas a ruídos e com baixa resolução espacial. Em contrapartida, a TIE possui características que a colocam

em situação única: é uma tecnologia não-invasiva, beira-leito e livre do emprego de radiação, com resolução temporal alta o bastante para promover imagens dinâmicas e informações quase simultâneas acerca da ventilação e da perfusão pulmonar (Figura 3).



O acoplamento dá-se no mesmo plano mostrando a correspondência anatômico-funcional entre os métodos. Notar que a imagem de variação de impedância elétrica corresponde à distribuição dos vasos pulmonares.

Figura 3. Imagem de TIE acoplada a corte de angioTC de artérias pulmonares

O estudo da ventilação com a TIE recebeu grande atenção na última década, de sorte que atualmente existem fortes evidências (clínicas e experimentais) a favor da aplicação da TIE na avaliação da distribuição regional de ventilação, particularmente no contexto de ventilação mecânica.⁵¹⁻⁵⁶ Por outro

lado, o entendimento sobre o fenômeno vascular, mais complexo, apresenta-se ainda bastante incipiente, oferecendo oportunidade para investigação.

Uma vez que a movimentação de sangue dá-se no interior da rede vascular pulmonar imediatamente após a sístole ventricular, pode-se considerar que a medida oferecida pela TIE, a máxima variação de impedância elétrica durante a sístole (ΔZ_Q). A relação entre este último e ΔZ_Q foi demonstrada em estudo sobre aplicação da TIE na medida de perfusão em pacientes com diagnóstico de enfisema pulmonar, nos quais se observou forte redução do valor de ΔZ_Q provavelmente relacionada à perda de microcirculação por destruição septal e não à redução do VS.⁵⁷ Estes achados confirmaram-se em um segundo estudo⁵⁸ que avaliou a resposta vascular pulmonar a condições de hipóxia e hiperóxia (em indivíduos normais) e a hiperóxia em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Observou-se que os controles apresentaram redução do valor de ΔZ_Q quando sujeitos a hipóxia (sugerindo redução do leito vascular por vasoconstricção hipóxica), ao passo que os pacientes com DPOC aumentaram o valor de ΔZ_Q após hiperóxia (a favor da hipótese de vasodilatação e aumento de pulsatilidade vascular). Os achados ocorreram sem que houvesse alteração no VS em ambos os grupos.

Entretanto, estudo experimental⁵⁹ mostrou que a TIE pode detectar a perfusão pulmonar global com precisão durante variações agudas de VS induzidas por manobras de variação de pré-carga. Em uma população constituída de pacientes com dispneia pós-infarto e em pré-operatório de valvopatias, um estudo

clínico⁶⁰ observou forte correlação da medida de ΔZ_Q com o VS calculado por termodiluição.

No contexto de HAP, a TIE foi empregada em apenas duas oportunidades: a primeira para avaliar a resposta vascular ao teste vasodilatador com epoprostenol em pacientes com HAP durante estudo hemodinâmico invasivo e a segunda com fins de comparação entre pacientes com HAPI e voluntários saudáveis. Em uma população pequena de 8 pacientes com HAPI,⁶¹ todos apresentaram queda de RVP com a infusão de epoprostenol; em 7 deles, observou-se aumento no valor de ΔZ_Q na máxima dose de epoprostenol. No único paciente que obteve resposta vasodilatadora, observou-se forte correlação entre queda de PAPm e de RVP com aumento progressivo no valor de ΔZ_Q ; não foi registrada correlação entre o aumento do valor de ΔZ_Q e o aumento do VS. Em um segundo estudo,⁶² o mesmo grupo analisou as diferenças no sinal de ΔZ_Q entre 21 pacientes com HAPI e 30 controles saudáveis. Observou-se valor de ΔZ_Q significativamente menor no grupo HAPI também não relacionado ao VS.

Ainda que 30 anos tenham decorrido desde o desenvolvimento dos primeiros tomógrafos de impedância elétrica, a TIE ainda não ultrapassou completamente a barreira da aplicação no contexto clínico. Por este motivo, seu uso permanece restrito a poucos grupos de pesquisa no mundo, entre eles um centro brasileiro. Contudo, cientificamente, o conhecimento em TIE vem aumentando; no campo tecnológico, novas conquistas nas áreas de engenharia de hardwares e programação de softwares impulsionam o desenvolvimento da

ferramenta; e, na esfera estrutural, podem ser observados incrementos nos subsídios tanto privados quanto de agências de fomento.

Acreditamos que a medida de ΔZ_Q , mais do que expressar a área vascular pulmonar total, provavelmente encerra informação sobre a propriedade pulsátil da circulação pulmonar, podendo ajudar a responder questões ainda abertas da literatura médica. O presente estudo parte da hipótese de que a medida de ΔZ_Q pode auxiliar na compreensão da fisiologia da circulação pulmonar e da fisiopatologia da HAP, e marcar gravidade e prognóstico de pacientes portadores de HAP.

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo primário

Avaliar a relação da medida de máxima variação de impedância elétrica durante a sístole (ΔZ_Q) com o perfil hemodinâmico, a gravidade de doença e o prognóstico de pacientes portadores de HAP.

3. MÉTODOS

3.1. Comissão de Ética

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, protocolo de pesquisa nº 1392/06.

3.2. Financiamento

O estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

3.3. Amostra

Pacientes com idade entre 18 e 80 anos acompanhados na Unidade de Circulação Pulmonar do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP) com indicação de realização de cateterismo cardíaco direito.

3.4. Local do estudo

O estudo foi desenvolvido no laboratório de Hemodinâmica do InCor HCFMUSP.

3.5. Protocolo

3.5.1. Cateterismo cardíaco direito

Todos os pacientes com indicação clínica para estudo hemodinâmico invasivo foram avaliados para aquisição de imagem com a tomografia de impedância elétrica. Candidatos ao cateterismo direito:

- Pacientes portadores de doenças sabidamente associadas à HAP e que tivessem sintomas ou achado ecocardiográfico sugestivo de hipertensão pulmonar ($VRT \geq 2,8$ m/s e $PSAP \geq 40$ mm Hg e/ou dilatação de câmaras direitas);¹⁴
- Pacientes portadores de HAP em acompanhamento que apresentassem piora de classe funcional e/ou elevação de BNP e/ou piora ecocardiográfica.

A cateterização dava-se preferencialmente através de punção da veia jugular interna direita empregando-se a técnica de Seldinger. Na impossibilidade de acesso central, a opção se dava pela dissecção de veia antecubital ou punção de veia femoral.

A passagem do cateter de artéria pulmonar era guiada por radioscopia e pelas curvas de pressão das câmaras cardíacas direitas e da artéria pulmonar.

O diagnóstico de HAP foi definido com base na Diretriz de 2009 a partir do encontro de $PAPm \geq 25$ mmHg e $POAP \leq 15$ mm Hg.¹⁴ Com base nestes critérios, os pacientes submetidos ao exame hemodinâmico invasivo foram estratificados em dois grupos: (i) HAP e (ii) normopressóricos (NP), que constituíram o grupo

controle. Os pacientes com POAP >15 mm Hg (grupo 2) foram excluídos da amostra.

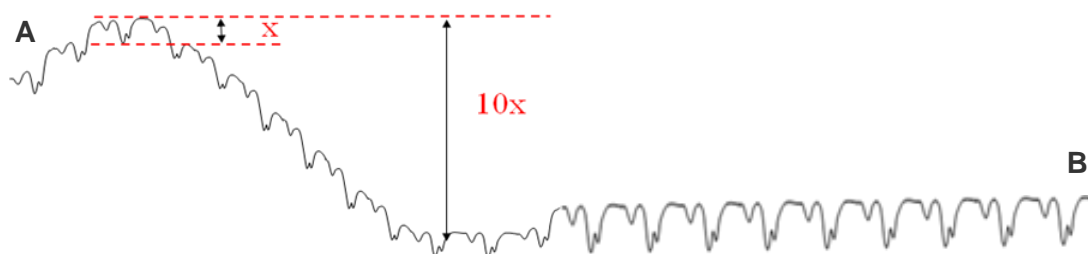
Entre os parâmetros hemodinâmicos invasivos, os valores relativos a pressão eram aferidos diretamente, enquanto o cálculo do DC dava-se pelo método de termodiluição. A média de três valores era usada como referência. Na impossibilidade de aferição direta, procedia-se com coleta de gasometria de sangue arterial e de sangue venoso misto para cálculo através da equação de Fick (pelo método de Dubois).

O cálculo do VS foi obtido a partir da razão entre o valor do DC e a frequência cardíaca (FC); expresso em mL. O IC foi calculado pela razão entre DC e área de superfície corpórea (ASC); expresso em L/min/m². O cálculo de complacência vascular (Compl) deu-se pela razão entre o VS e a pressão de pulso (PP = diferença entre PAP sistólica e PAP diastólica); expresso em mL/mmHg.⁶³ A RVP foi calculada pela razão entre (PAPm – POAP) e DC; expressa em Woods.

3.5.2. Tomografia de impedância elétrica

A TIE pode medir a ΔZ_Q acoplando a aquisição de imagem conjuntamente à detecção da onda R do eletrocardiograma, manobra que promove filtragem das oscilações da ventilação, de modo a oferecer imagens exclusivamente relacionadas ao fenômeno de variação de volume intra-vascular pulmonar (ou de pulsatilidade) ao longo do tempo.⁵⁰ Este é o chamado acoplamento eletrocardiográfico (Figura 4).

As imagens de TIE são relativas, ou seja, são reconstruídas a partir de uma imagem de referência. Para fins de resolução espacial, a imagem de TIE corresponde a uma composição média das últimas 100 imagens. Por este motivo, são necessários 100 ciclos cardíacos para se obter a primeira imagem relativa, sendo as medidas de ΔZ expressas em valor percentual (%).^{41,42}



A. Oscilações relativas à ventilação (10x) e à perfusão pulmonar (x). **B.** Filtragem da ventilação através do acoplamento eletrocardiográfico.

Figura 4. Variação de impedância elétrica no tempo

3.5.2.1. Aquisição de imagem

A aquisição de imagem de impedância elétrica foi realizada simultaneamente ao estudo hemodinâmico invasivo. Foram utilizados dois tomógrafos em momentos diferentes do estudo: um protótipo e a plataforma ENLIGHT, Dixtal Biomédica Ind. e Com. Ltda.

Passos para aquisição de imagem usando protótipo:

1. Aplicação de gel condutor na superfície do tórax;
2. Colocação de 4 faixas adesivas de 8 eletrodos cada em plano axial ao redor do tórax no nível das axilas (Figura 5);
3. Prensão de 32 cabos em cada eletrodo correspondente (Figura 6), de modo a conectar o tomógrafo ao paciente;
4. Colocação de 5 eletrodos para captura de eletrocardiograma;
5. Acoplamento eletrocardiográfico por meio de monitor cardioscópico multiparamétrico DX 2023 (Dixtal Biomédica Ind. e Com. Ltda.) adaptado com saída para sincronização com o tomógrafo (Figura 7);
6. Ajuste de voltagem, amperagem e análise de ruído no sinal elétrico;
7. Aquisição e gravação de imagem e curva de variação de impedância elétrica relativa no tempo por 3 minutos.

Passos para aquisição de imagem usando plataforma ENLIGHT (Figura 8):

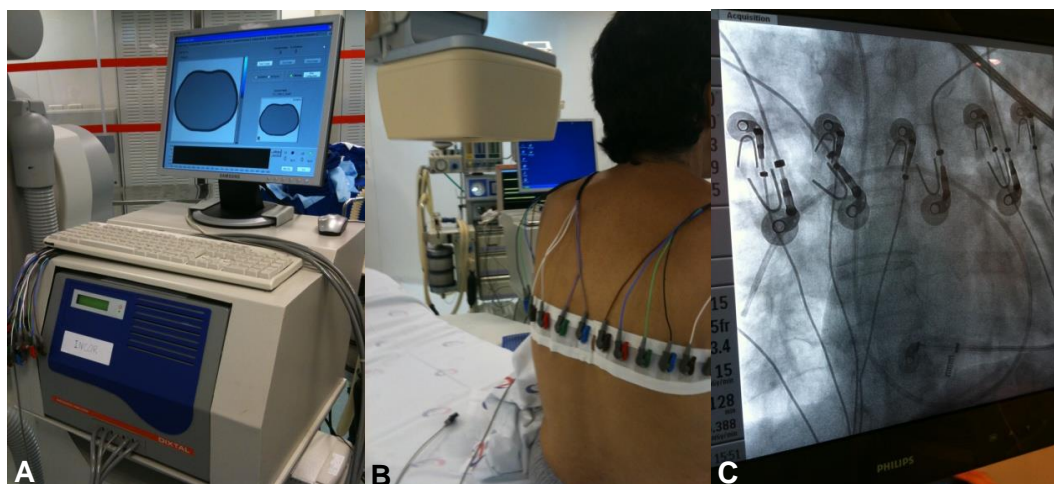
1. Medida do perímetro torácico no plano das axilas;
2. Montagem de 2 faixas adesivas de 16 eletrodos cada;
3. Acoplamento de ambas as faixas ao tomógrafo por meio de 2 cabos;
4. Uso de pneumotacógrafo para aquisição de ventilação;
5. Aquisição e gravação de imagem e curva de variação de impedância elétrica por 3 minutos;

Observação: eletrocardiograma inserido na plataforma.



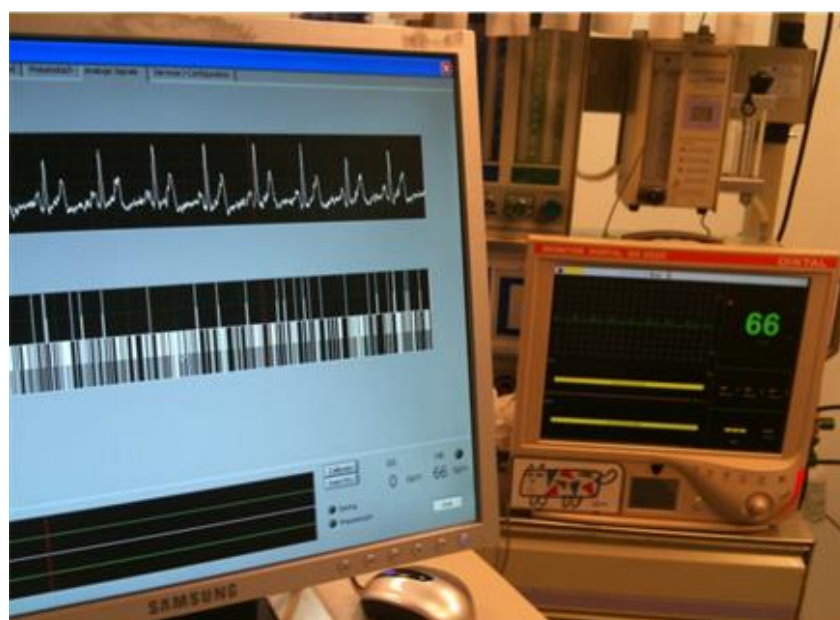
Podem ser identificadas 3 faixas de 32 eletrodos cada, colocadas em 3 planos distintos ao redor do tórax. A faixa de número 1 identifica o posicionamento usado no protocolo.

Figura 5. Radiografia de tórax e faixas de eletrodos



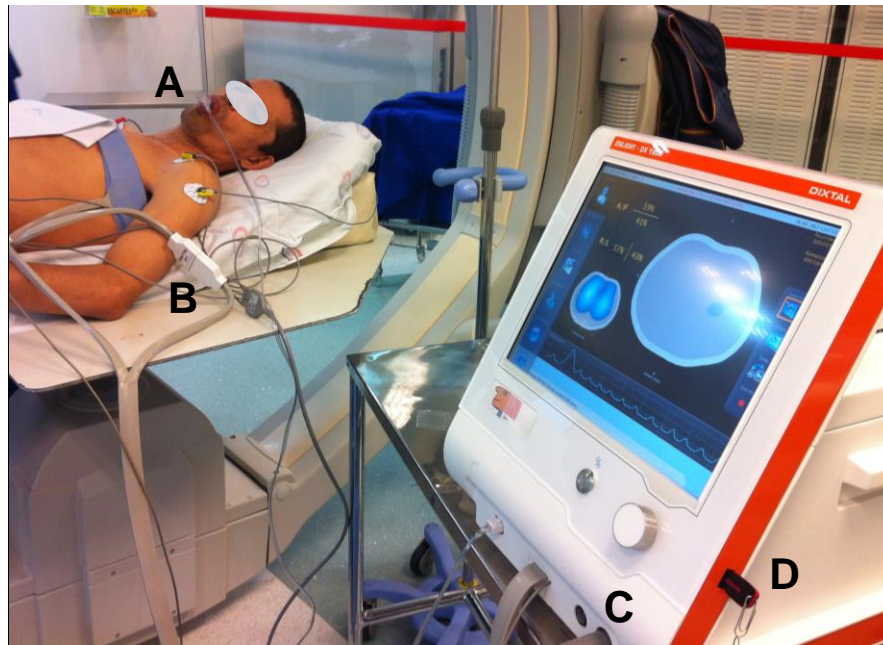
A. Protótipo. **B.** Paciente em sala de cateterismo com faixas e eletrodos posicionados ao redor do tórax (visão posterior). **C.** Tela de radioscopia evidenciando cateter de artéria pulmonar passando pelas câmaras cardíacas direitas e posicionado em ramo da artéria pulmonar direita. Eletrodos do tomógrafo ao nível do 4º. espaço intercostal (vista das faixas anterior e posterior).

Figura 6. Tomógrafo de impedância elétrica e cateterismo



Em primeiro plano, monitor de TIE; em segundo, monitor multiparamétrico. Traçado de ECG incorporado ao monitor de TIE.

Figura 7. Acoplamento eletrocardiográfico



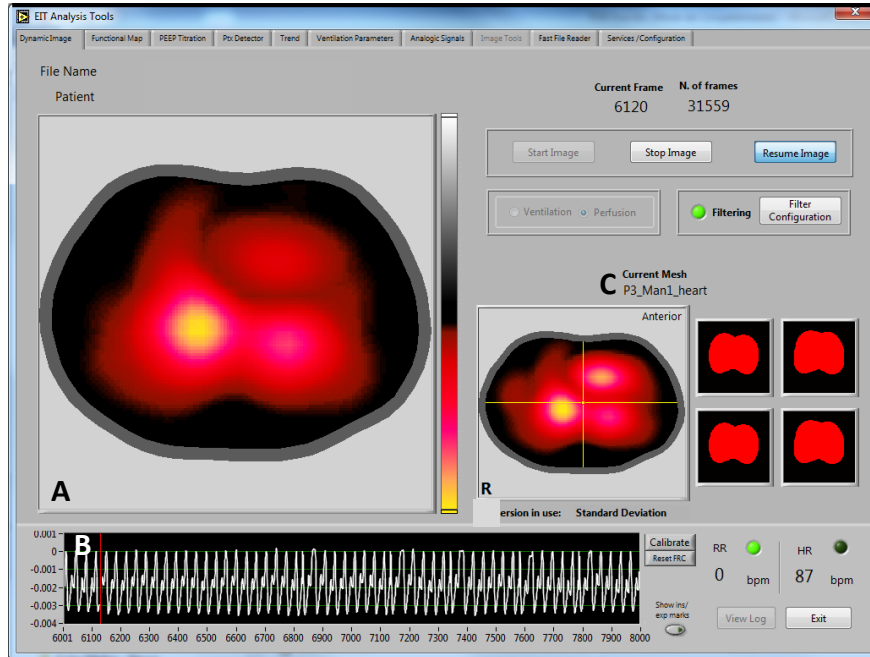
Sala de cateterismo. **A.** Pneumotacógrafo. **B.** Conexão de cabo a faixa de 16 eletrodos. **C.** Saída para conexão de cabo de eletrocardiograma. **D.** Saída USB para gravação de arquivo.

Figura 8. Tomógrafo de impedância elétrica ENLIGHT

3.5.3.2. Análise de imagem

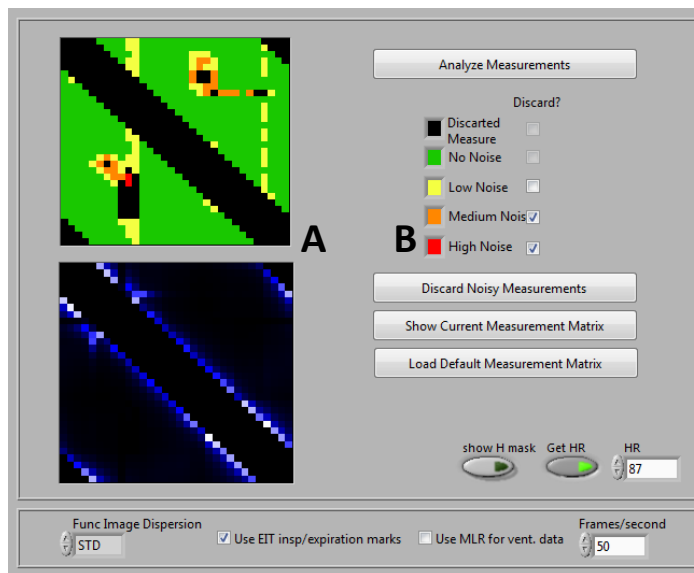
Subsequentemente à aquisição de imagem, o arquivo gravado era sujeito a análise *a posteriori*, empregando-se software dedicado. A análise consistia nos seguintes passos:

1. Leitura visual da imagem dinâmica e da curva de ΔZ_Q no tempo (arquivo .vol) (Figura 9);
2. Busca por ruídos/ interferências e eliminação dos mesmos (Figura 10);
3. Conversão de arquivo .vol em .img (tanto para ventilação, como para perfusão);
4. Análise da região de interesse (ROI).



A. Imagem dinâmica. **B.** Curva de ΔZ_Q no tempo. **C.** Malha específica para tórax humano, com perfil de injeção de corrente P3, configurada para imagem de perfusão. Arquivo .vol.

Figura 9. Tela de visualização dinâmica



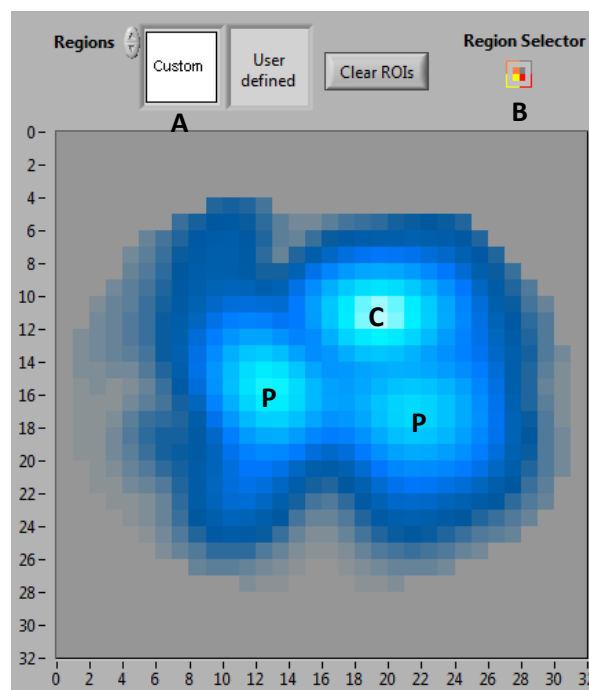
A. Mapa do sinal de impedância elétrica e da intensidade de ruídos. **B.** Os ruídos de média e alta intensidade (selecionados), sendo descartados; os de baixa intensidade interferem pouco no sinal e são mantidos.

Figura 10. Tela para análise e descarte de ruídos

3.5.3.2.1. Análise da região de interesse

A imagem gerada para análise de ROI é apresentada numa tabela 32 x 32 (Figura 11) na qual cada ponto representa um pixel. Cada pixel contém informação da variação de impedância elétrica referente aos vasos pulmonares contidos naquele pequeno setor.

A análise da ROI pode ser feita por delimitação de uma determinada área em camadas, regiões ou quadrantes, ou por seleção de um ou mais pixels (Figura 12), desenhando-se uma “máscara”. A opção foi pela criação de máscaras individualizadas para cada arquivo.

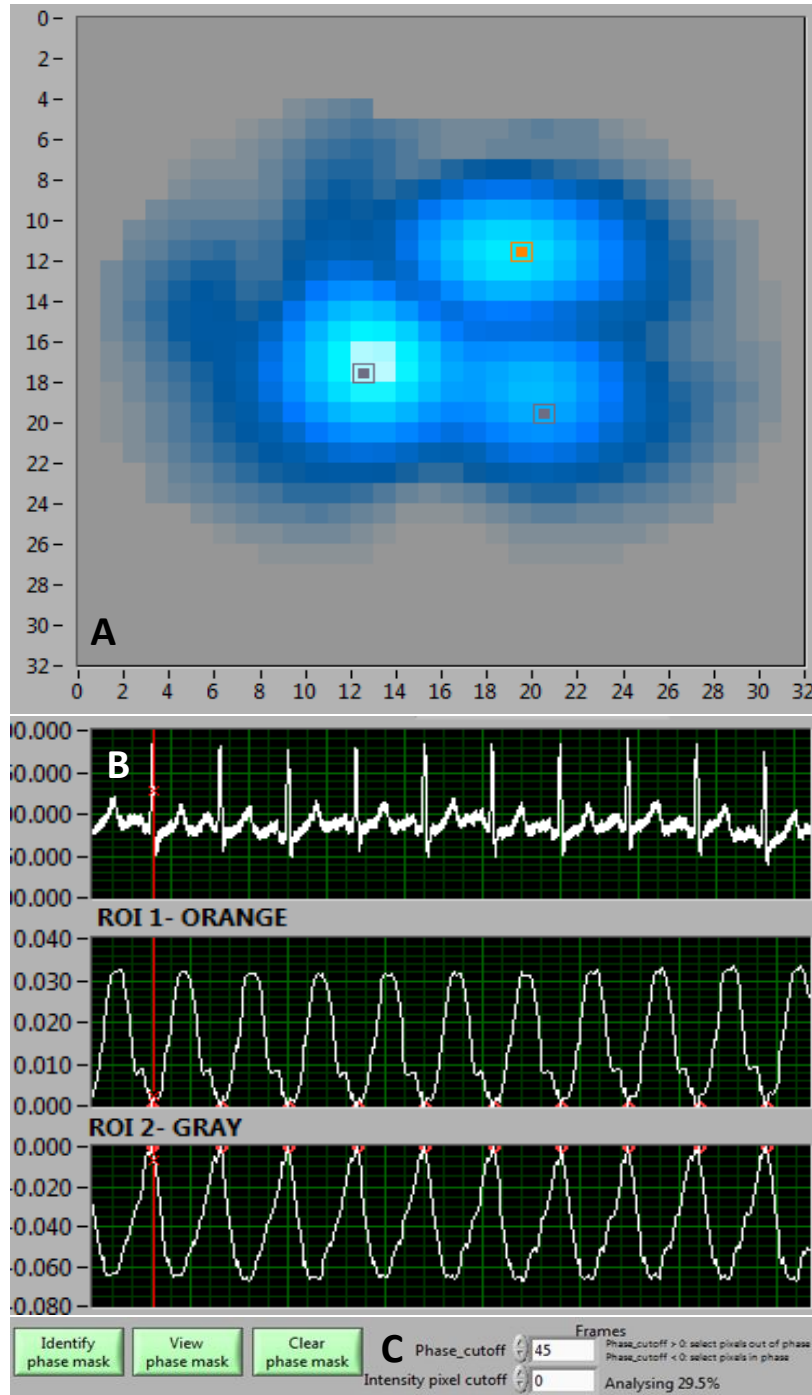


A. Modo de seleção de pixel “custom” para confecção de máscara. **B.** Seletor de pixels por cor. **C.** Região supostamente contendo pixels cardíacos. **P.** Regiões supostamente contendo pixels pulmonares.

Figura 11. Tabela 32 x 32 pixel a pixel

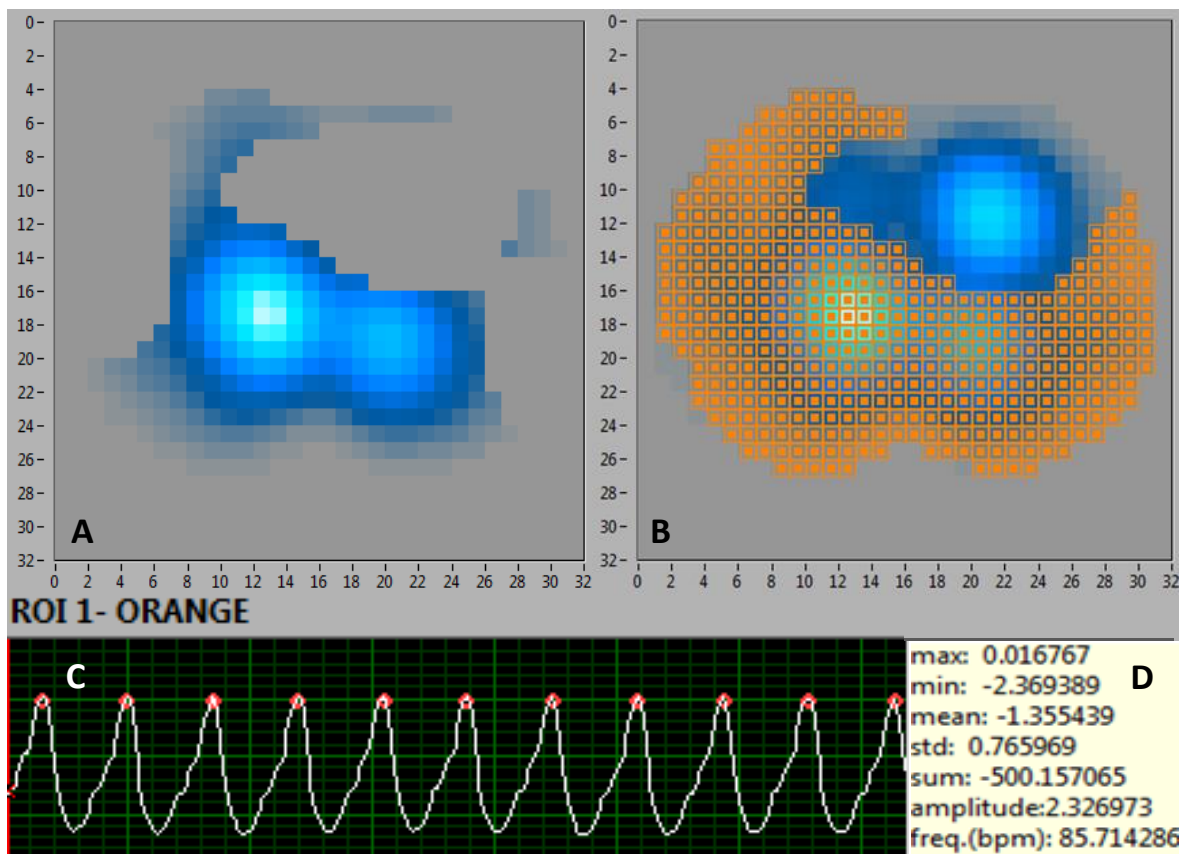
Para tal, foram executados os seguintes passos:

1. Seleção de trecho do arquivo com base na qualidade da curva de ΔZ no tempo tanto de ventilação como de perfusão;
2. Seleção de 10 curvas de ΔZ_Q no tempo (Figura 12);
3. Ajuste do valor de corte de intensidade de pixel para zero, permitindo a visualização de qualquer sinal na tabela 32 x 32 (Figura 12);
4. Identificação manual de pixels pulmonares e cardíacos. A distinção entre pixel cardíaco e pulmonar dá-se pelo sentido do sinal de ΔZ_Q após o QRS (ascendente: pixel cardíaco; descendente: pixel pulmonar), Figura 12.
5. *Phase cutoff* fixado automaticamente em 45 graus, permitindo a exclusão automática de todos os pixels em atraso de fase maior do que 45 graus (Figura 12);
6. Varredura automática para exclusão de pixels cardíacos;
7. Criação de máscara individual selecionando os pixels remanescentes após exclusão dos pixels cardíacos (Figura 13);
8. Soma das amplitudes de cada pixel contido na máscara (Figura 13).



A. Seleção de pixel supostamente cardíaco (laranja) e de pixels supostamente pulmonares (cinza).
B. Seleção de 10 curvas para análise. Notar que para o pixel laranja existe aumento de impedância elétrica imediatamente após o QRS (linha vermelha), indicando um pixel cardíaco, enquanto que para os pixels de cor cinza, observa-se queda de impedância elétrica, indicando pixels pulmonares.
C. *Phase cutoff* fixado em 45 graus e corte de intensidade de pixel em 0. O acionamento do botão “*identify phase mask*” dispara a varredura automática para exclusão de pixels cardíacos.

Figura 12. Análise da região de interesse

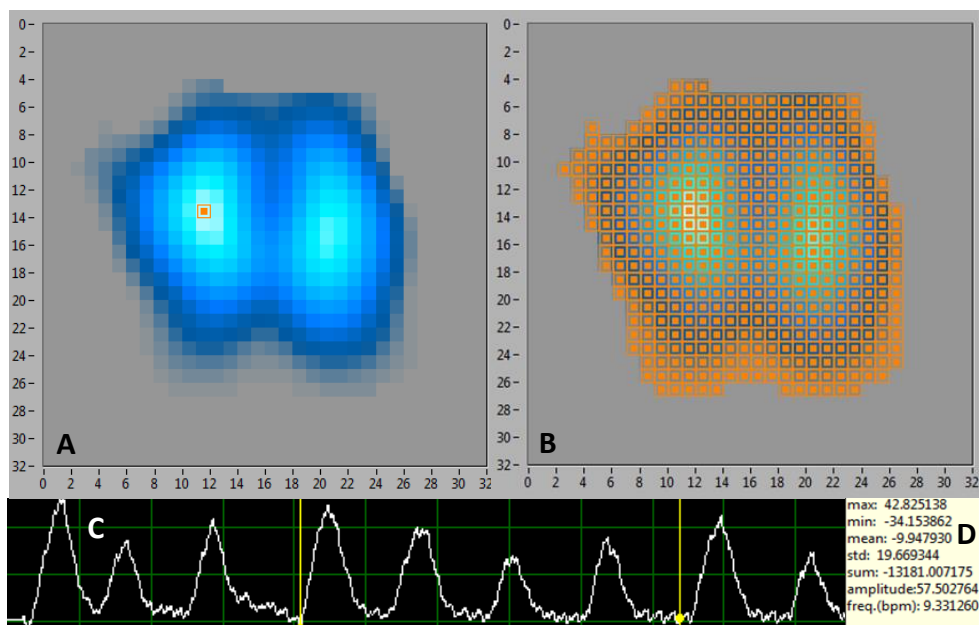


A. Pixels remanescentes após exclusão dos pixels em atraso de fase maior do que 45 graus. **B.** Criação manual de máscara sobre os pixels remanescentes. Notar que também foram incluídos na máscara alguns dos pixels excluídos em A – são aqueles que, embora em atraso, anatomicamente são pulmonares. **C.** Curva média de todos os pixels contidos na máscara. Notar que há descenso do sinal de impedância elétrica após o QRS (ponto vermelho), indicando que a máscara de fato contém apenas pixels pulmonares. **D.** Representação numérica da máscara. Foi incorporado à análise, o valor do item “amplitude” (que corresponde à soma de todos os valores unitários de cada pixel contido na máscara).

Figura 13. Criação de máscara

3.5.3.2.2. Análise da relação ventilação-perfusão

Durante a aquisição de imagem, também foi possível registrar a variação de impedância elétrica relativa ao fenômeno de ventilação (ΔZ_V) (Figura 14). A análise de ventilação deu-se exatamente no trecho selecionado para perfusão, de tal modo a possibilitar o cálculo da relação $\Delta Z_V/\Delta Z_Q$ e compará-la entre os grupos.



A. Tabela 32 x 32 contendo pixels relativos ao sinal de ventilação. **B.** Criação de máscara pela simples seleção de pixels. **C.** Curva de ΔZ_V no tempo contendo trechos escolhidos para análise. Notar a presença de pequenas ondas inseridas na onda de ventilação – são as ondas de perfusão. **D.** Representação numérica da máscara – como para perfusão, também foi selecionado o valor do item “amplitude”.

Figura 14. Análise da ROI para ventilação

As medidas de ΔZ_Q , ΔZ_V e $\Delta Z_V/\Delta Z_Q$ foram corrigidas pelos parâmetros antropométricos peso e ASC.

Todos os pacientes consentiram com o protocolo após leitura e assinatura do termo de consentimento informado e esclarecido.

3.6. Seguimento

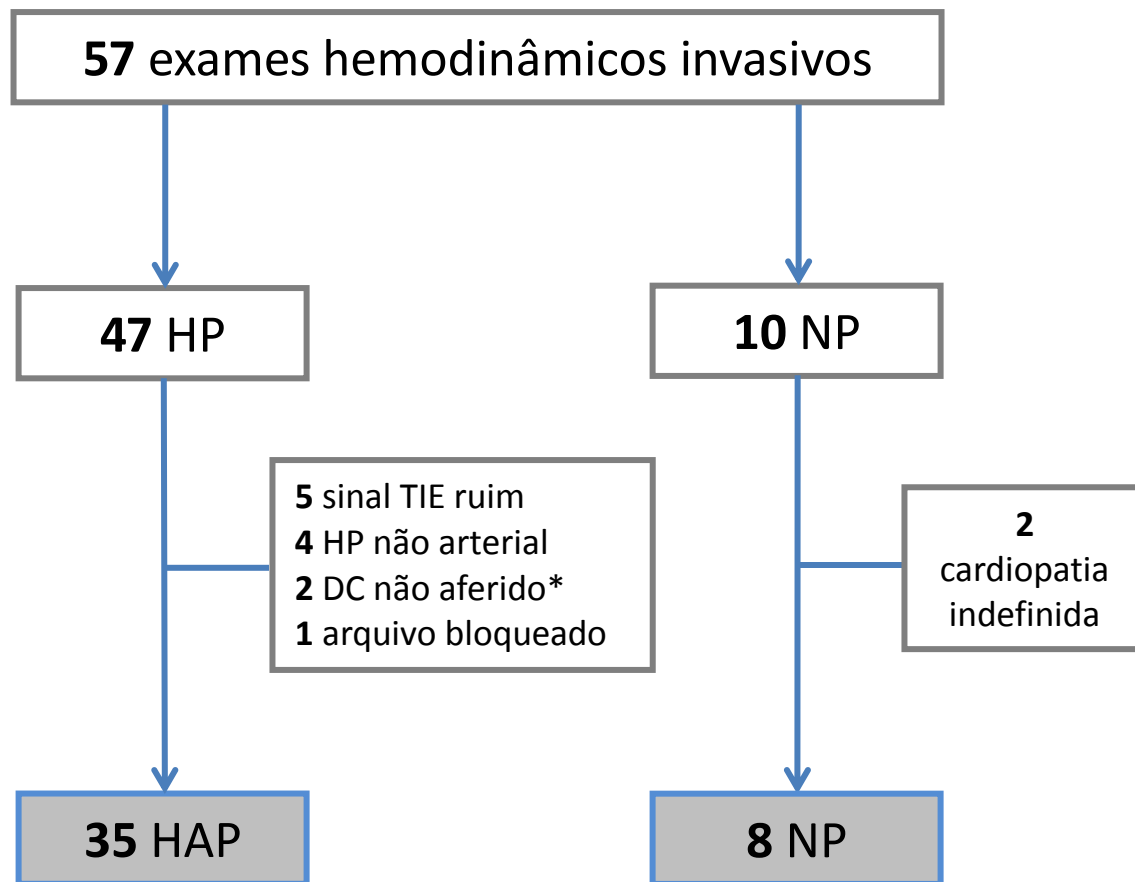
Ao longo do período de estudo, foram registrados os óbitos entre os pacientes com HAP. Suas características clínicas, hemodinâmicas e as informações obtidas pela TIE foram comparadas aos sobreviventes.

3.7. Análise estatística

As variáveis contínuas são apresentadas na forma de média e desvio padrão (DP), quando de distribuição normal, e na forma de mediana e DP quando de distribuição não normal, avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Empregou-se o teste t não-pareado de Student para comparação entre médias ou medianas dos 2 grupos. Para comparação entre variáveis categóricas (classe funcional), foi usado o teste exato de Fisher. Para o cálculo de correlação entre a medida de ΔZ_Q e variáveis hemodinâmicas, empregou-se a análise de correlação de Pearson. A sobrevida ao longo do tempo foi descrita através de curvas de Kaplan-Meier; para a comparação entre as curvas, utilizou-se o teste de log-rank. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. As análises foram realizadas através do aplicativo SPSS, versão 17.0.

4. RESULTADOS

As aquisições de TIE foram realizadas no período de Setembro de 2010 a Fevereiro de 2013. A Figura 15 ilustra a disposição de pacientes.



DC: débito cardíaco. * não aferido por termodiluição e ausência de resultado pelo método de Fick.
HP: hipertensão pulmonar; HAP: hipertensão arterial pulmonar; NP: normopressórico.

Figura 15. Disposição de pacientes

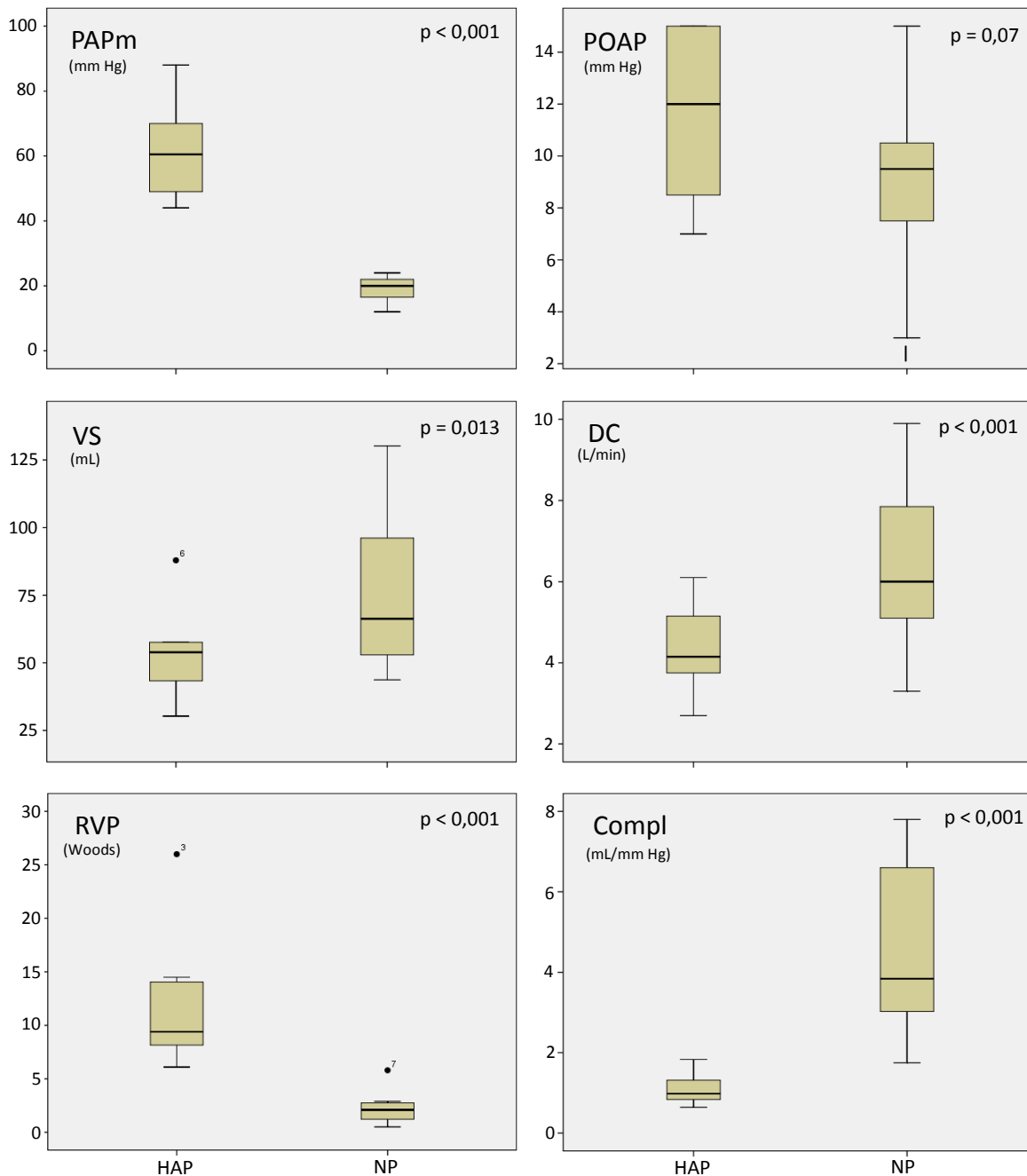
As características basais dos 35 pacientes com HAP e dos 8 pacientes NP são apresentadas comparativamente no Quadro 1. Os grupos apresentaram a mesma proporção entre mulheres e homens (3:1), com idade média dentro da quinta década de vida e estado nutricional na faixa de sobrepeso, sem diferença estatística. Todos os NP apresentavam-se sintomáticos no momento da realização do cateterismo. Pouco mais de 30% dos pacientes com HAP, embora graves do ponto de vista hemodinâmico (Figura 16), apresentavam-se em CF III ou IV. A dosagem de BNP foi normal no grupo NP e apresentou média >100 pg/dL no grupo HAP. Seis etiologias de HAP foram identificadas; destas, HAPI e HAP associada a DTC constituíram quase 70% das causas de HAP. Mais da metade do grupo HAP constituiu-se de pacientes recém-diagnosticados pelo estudo hemodinâmico invasivo e encontravam-se virgens de tratamento específico.

Quadro 1. Características basais

	NP (n= 8)	HAP (n= 35)	p
Variáveis demográficas			
Sexo, F : M	6 (3) : 2 (1)	26 (2,9) : 9 (1)	
Idade (anos)	40,1 ± 15	42,8 ± 14,5	0,37
IMC (Kg/m ²)	25,5 ± 5,8	25,4 ± 5	0,47
Classe Funcional			
CF I/II	8 (100%)	24 (68,6%)	0,90
CF III/IV	-	11 (31,4%)	
Biomarcadores			
BNP (ng/dL)	65,6 ± 105,4	247 ± 304,3	0,006
Etiologias			
HAPI	-	15 (42,9%)	
DTC	3 (37,5%)	9 (25,7%)	
Esquistossomose	-	4 (11,4%)	
Portopulmonar	3 (37,5%)	3 (8,6%)	
HIV	-	2 (5,7%)	
Cardiopatía congênita	-	2 (5,7%)	
Anemia falciforme	1 (12,5%)	-	
Outros	1 (12,5%)	-	
Tratamento			
Sildenafil	-	9 (25,7%)	
Bosentana	-	3 (8,6%)	
Terapia combinada	-	5 (14,3%)	
Sem tratamento específico	-	18 (51,4%)	

Variáveis contínuas apresentadas como média ± desvio padrão. IMC: índice de massa corpórea; CF: classe funcional; BNP: peptídeo atrial natriurético tipo B; HAPI: hipertensão arterial pulmonar idiopática; DTC: doença do tecido conectivo; HIV: vírus da imunodeficiência humana.

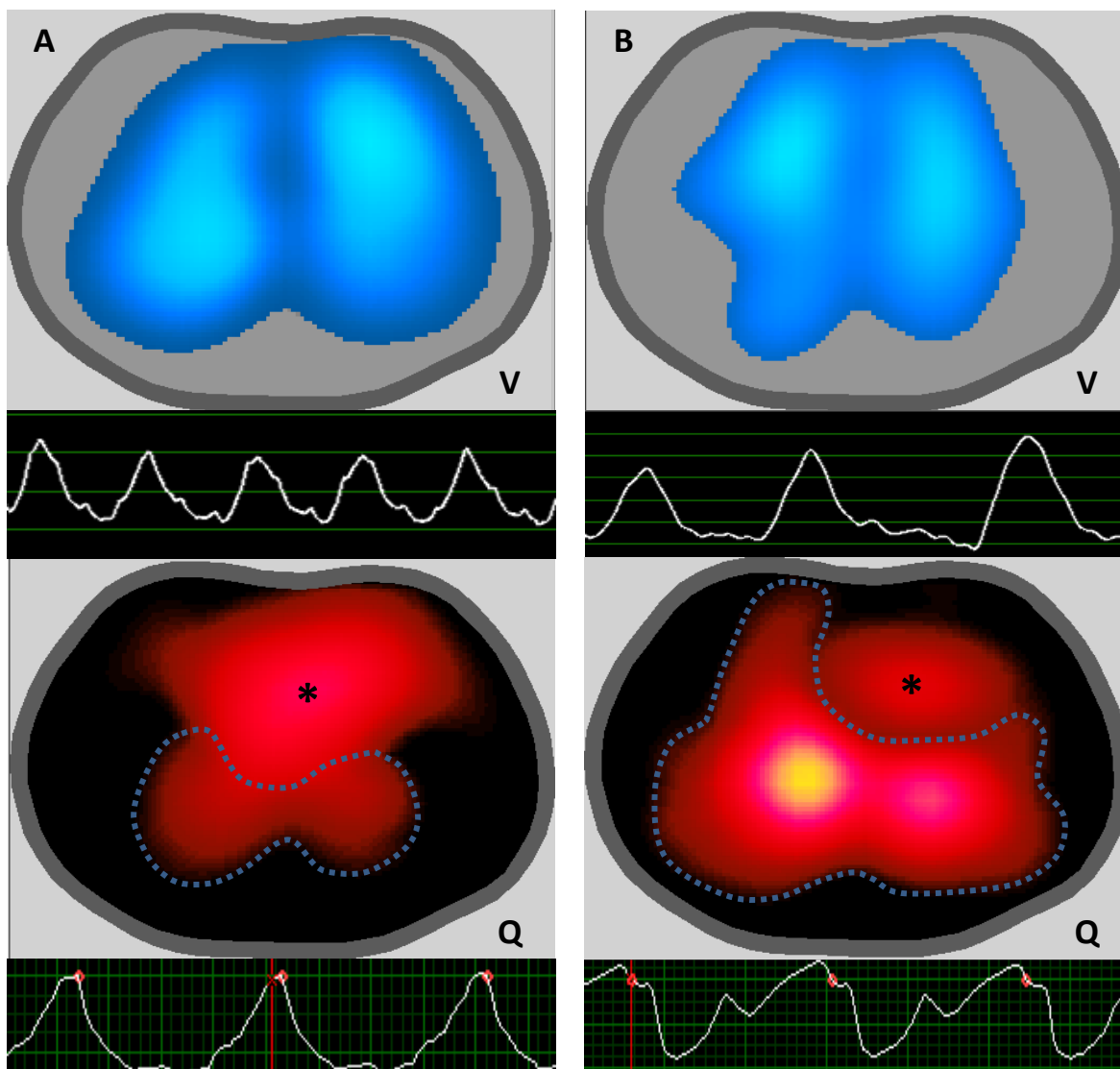
O perfil hemodinâmico revelou diferença significativa entre os grupos, com exceção da medida de POAP, como mostra a Figura 16.



PAPm: pressão média de artéria pulmonar; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; VS: volume sistólico; DC: débito cardíaco; RVP: resistência vascular pulmonar; Compl: complacência; HAP: hipertensão arterial pulmonar; NP: normopressórico.

Figura 16. Painel hemodinâmico

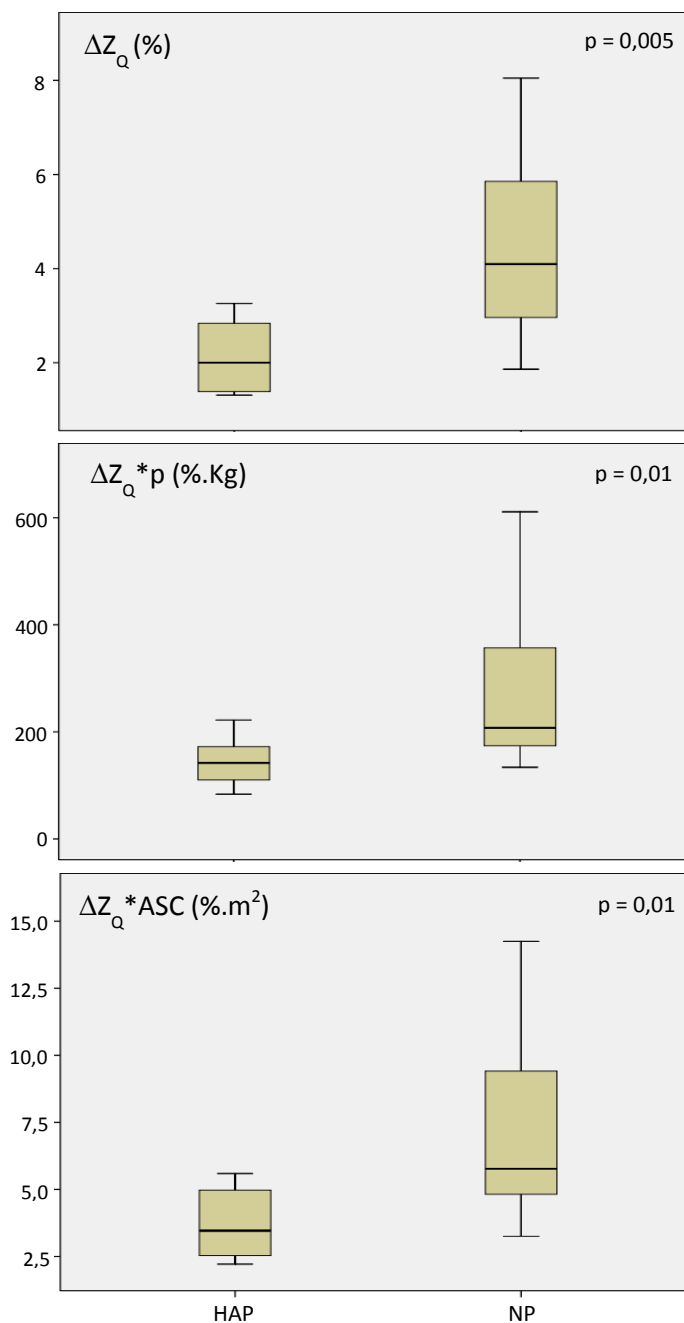
Para efeito ilustrativo, a Figura 17 demonstra padrões de imagem e de curva de ΔZ_Q ao longo do tempo, dos grupos HAP e NP.



Comparação entre os grupos HAP (coluna **A**) e NP (coluna **B**). Notar: 1. Diferença na área demarcada pela linha pontilhada e na intensidade de sinal; 2. Diferença na morfologia da curva de ΔZ_Q no tempo – no paciente com HAP, há perda da “onda dicrótica” observada na curva do NP. * pixels provavelmente correspondentes aos grandes vasos. OBS: curvas sem escala. V: ventilação. Q: perfusão.

Figura 17. Imagens dinâmicas e curvas de ΔZ_V e ΔZ_Q no tempo

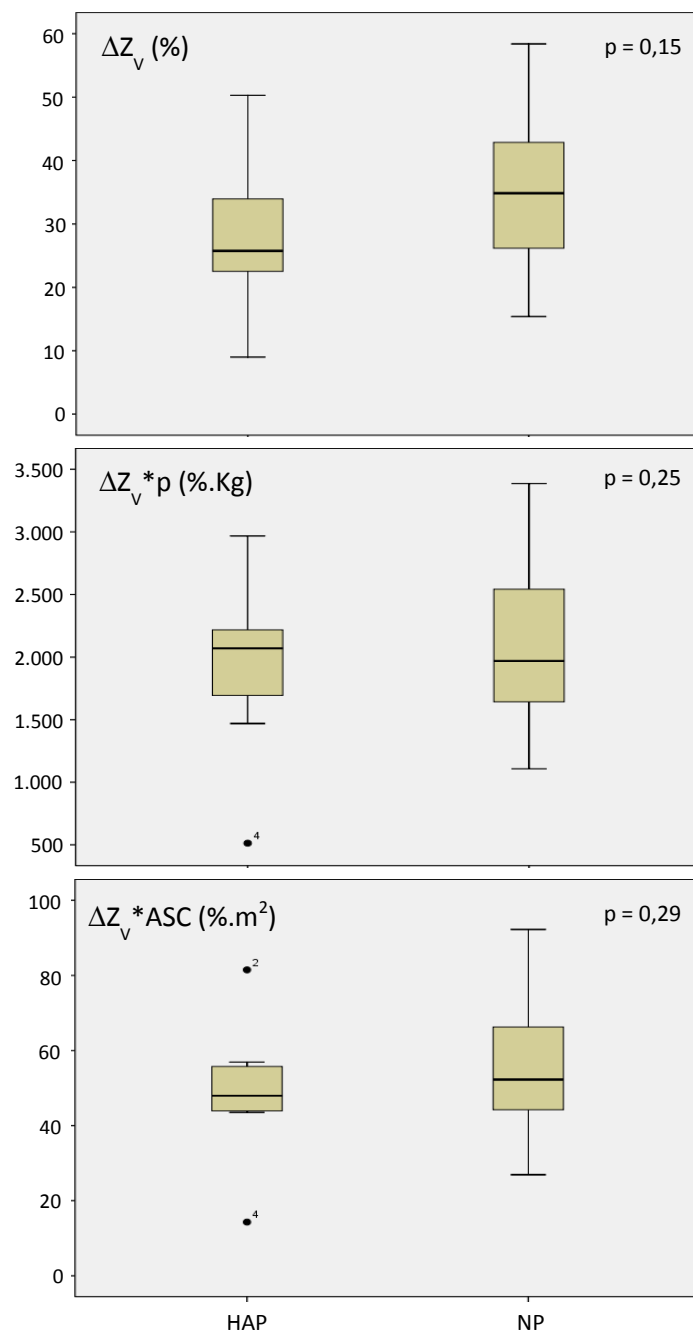
A medida de ΔZ_Q apresentou-se significativamente reduzida no grupo HAP (figura 18). A mesma diferença entre os grupos foi encontrada quando a medida de ΔZ_Q foi corrigida para peso ou para ASC (Figura 18).



ΔZ_Q : máxima variação de impedância elétrica durante a sístole; $\Delta Z_Q * p$: ΔZ_Q corrigida pelo peso; $\Delta Z_Q * ASC$: ΔZ_Q corrigida pela ASC; HAP: hipertensão arterial pulmonar; NP: normopressórico.

Figura 18. Comparação da medida de ΔZ_Q entre os grupos HAP e NP

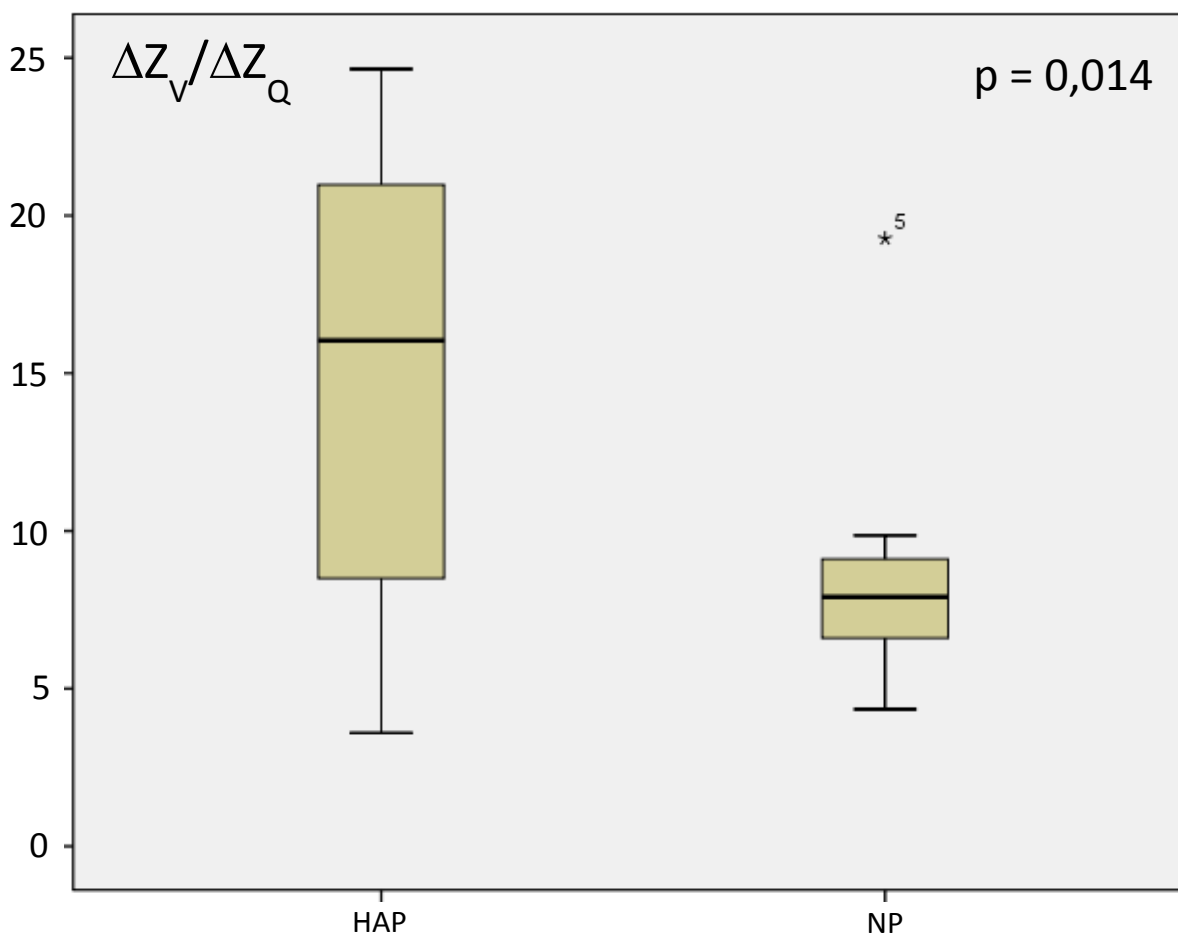
Já a medida de ΔZ_V não apresentou diferença estatística em relação ao grupo NP (Figura 19), mesmo quando corrigida para o peso ou para a superfície corpórea.



ΔZ_V : variação de impedância elétrica relativa à ventilação; $\Delta Z_V * p$: ΔZ_V corrigida pelo peso; $\Delta Z_V * ASC$: ΔZ_V corrigida pela ASC; HAP: hipertensão arterial pulmonar; NP: normotensivo.

Figura 19. Comparação da medida de ΔZ_V entre os grupos HAP e NP

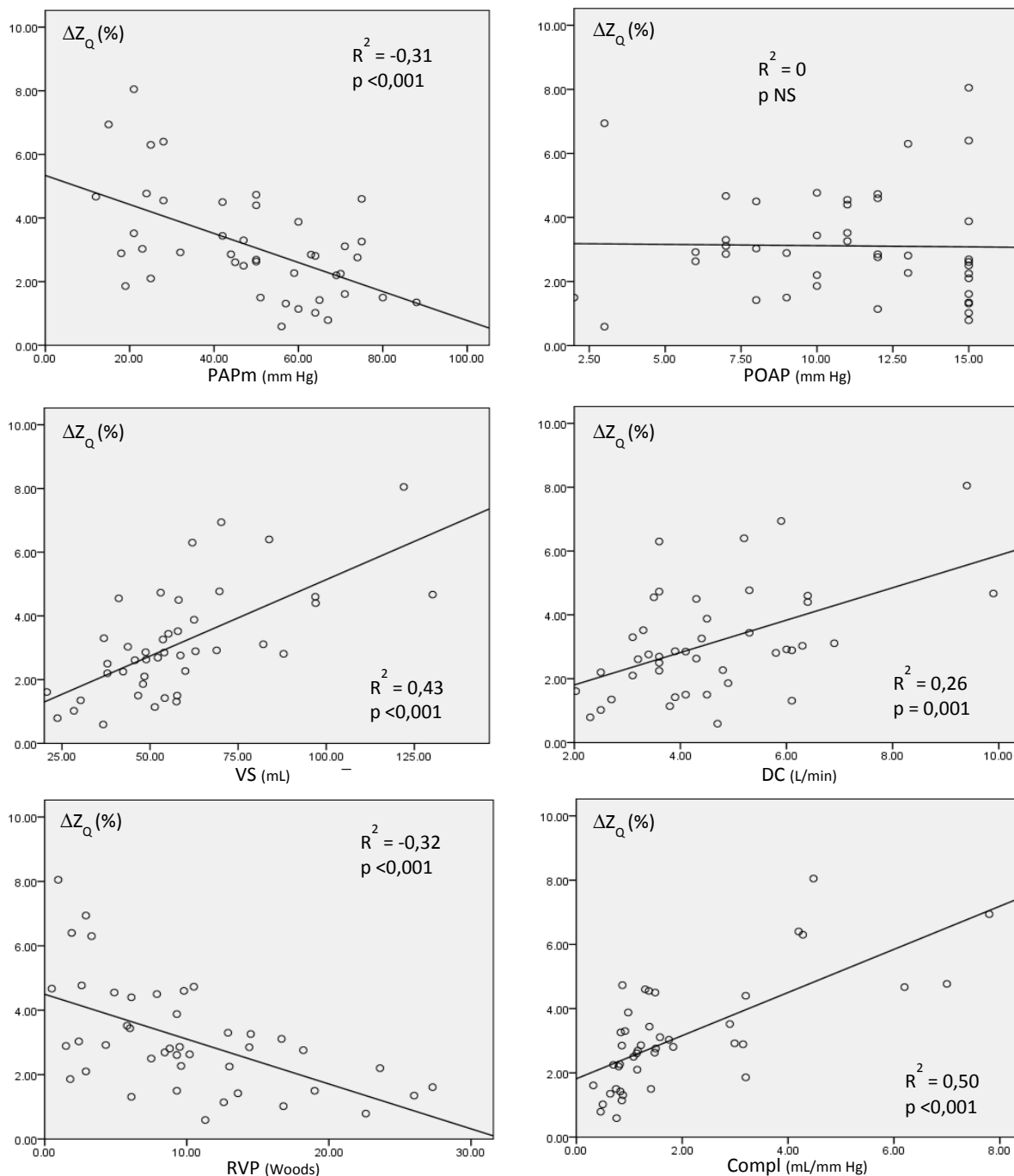
A relação $\Delta Z_V/\Delta Z_Q$ apresentou significativa diferença entre os grupos (Figura 20), encontrando-se aumentada no grupo HAP.



$\Delta Z_V/\Delta Z_Q$: relação entre ΔZ_V e ΔZ_Q ; HAP: hipertensão arterial pulmonar; NP: normopressórico.

Figura 20. Comparação da relação $\Delta Z_V/\Delta Z_Q$ entre os grupos HAP e NP

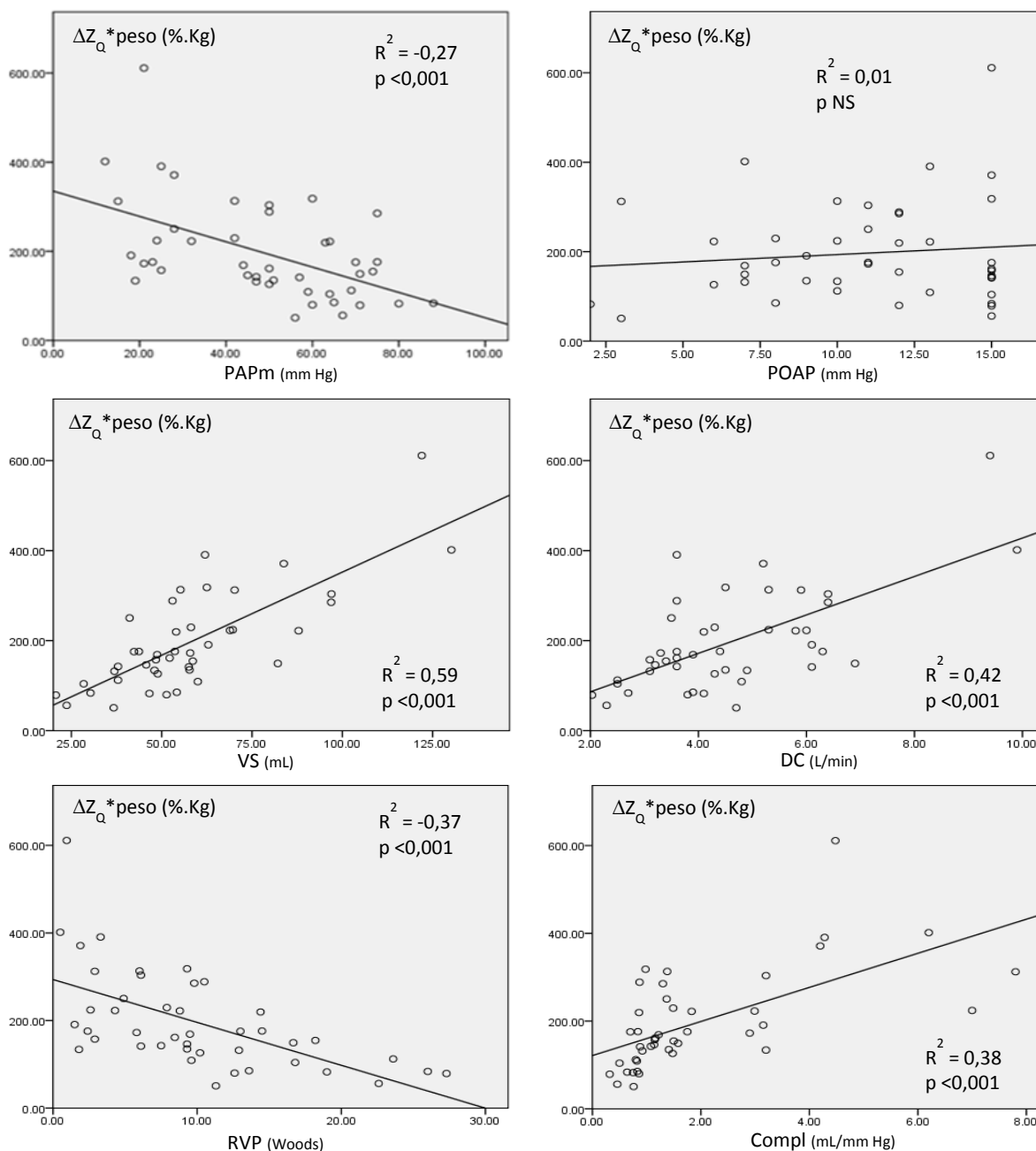
No que tange a avaliação hemodinâmica invasiva, a ΔZ_Q apresentou correlação com a PAPm, RVP, Compl, DC, e especialmente com o VS (Figura 21).



PAPm: pressão média de artéria pulmonar; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; VS: volume sistólico; DC: débito cardíaco; RVP: resistência vascular pulmonar; Compl: complacência; ΔZ_Q : máxima variação de impedância elétrica durante a sístole.

Figura 21. Correlação entre medida de ΔZ_Q e variáveis hemodinâmicas

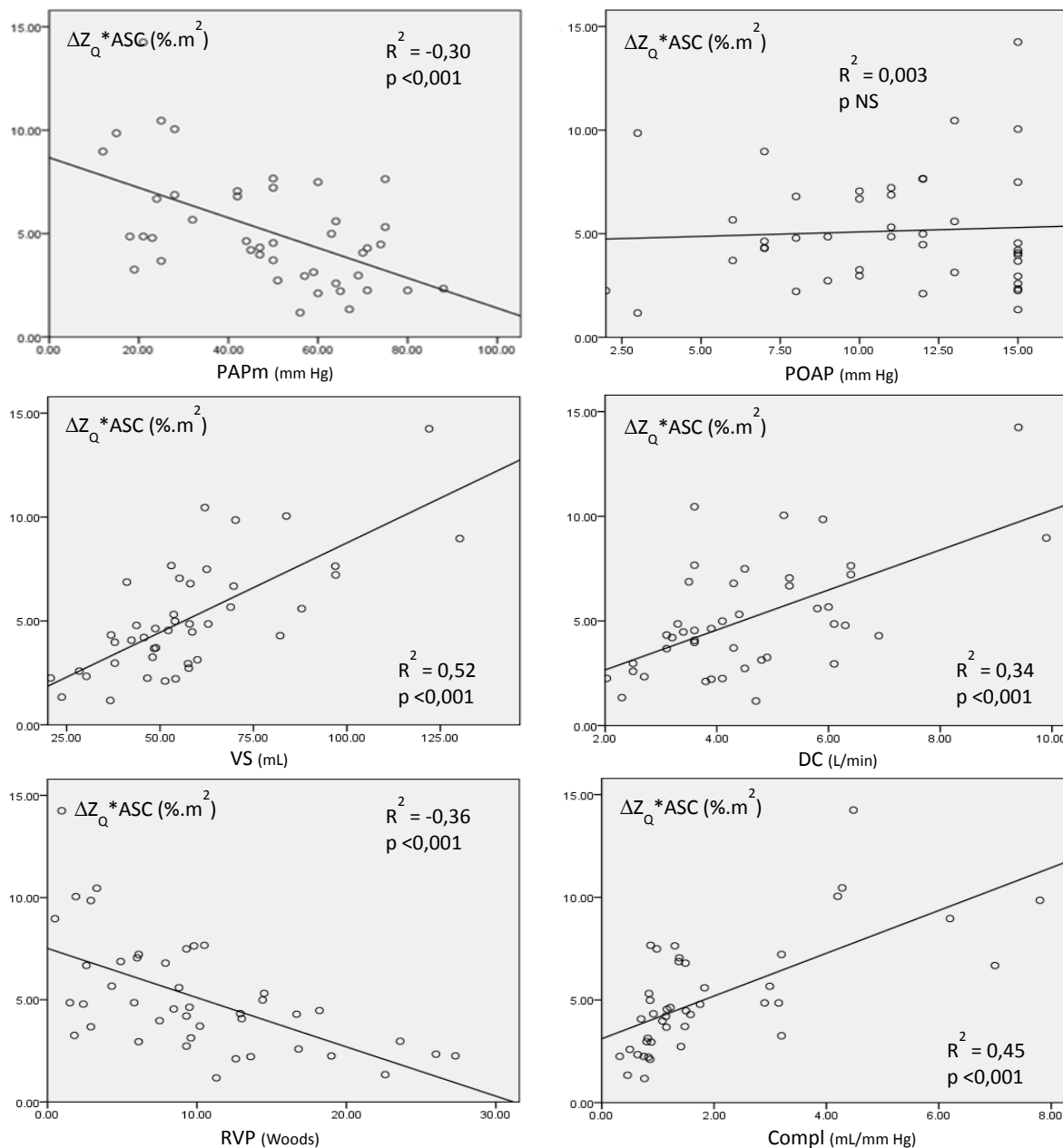
A incorporação da variável antropométrica peso aumentou a correlação de ΔZ_Q com as medidas hemodinâmicas RVP, DC, e especialmente com o VS (Figura 22). Não houve correlação isolada entre o peso e variáveis hemodinâmicas.



PAPm: pressão média de artéria pulmonar; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; VS: volume sistólico; DC: débito cardíaco; RVP: resistência vascular pulmonar; Compl: complacência; ΔZ_Q *p: ΔZ_Q corrigida pelo peso.

Figura 22. Correlação entre medida de ΔZ_Q *p e variáveis hemodinâmicas

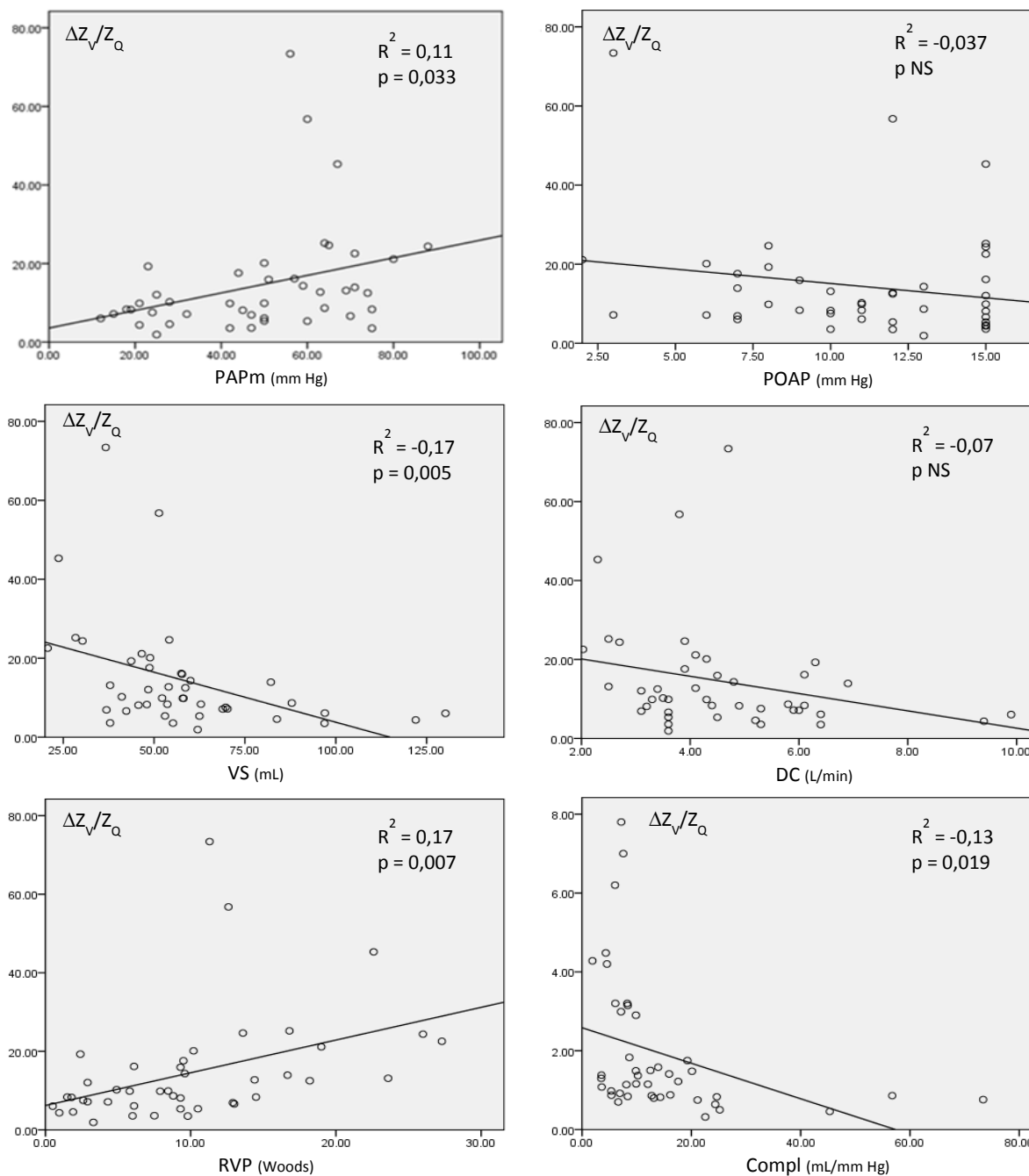
A incorporação da variável antropométrica ASC aumentou a correlação da medida de ΔZ_Q com as medidas hemodinâmicas RVP, DC e VS (Figura 23). Não se observou correlação entre ASC e variáveis hemodinâmicas.



PAPm: pressão média de artéria pulmonar; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; VS: volume sistólico; DC: débito cardíaco; RVP: resistência vascular pulmonar; Compl: complacência; $\Delta Z_Q * p$: ΔZ_Q corrigida pela ASC.

Figura 23. Correlação entre medida de $\Delta Z_Q * ASC$ e variáveis hemodinâmicas

A relação $\Delta Z_V/\Delta Z_Q$ apresentou correlação com VS, RVP, Compl e PAPm (Figura 24).



PAPm: pressão média de artéria pulmonar; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; VS: volume sistólico; DC: débito cardíaco; RVP: resistência vascular pulmonar; Compl: complacência; $\Delta Z_V/\Delta Z_Q$: relação entre ΔZ_V e ΔZ_Q .

Figura 24. Correlação entre relação $\Delta Z_V/\Delta Z_Q$ e variáveis hemodinâmicas

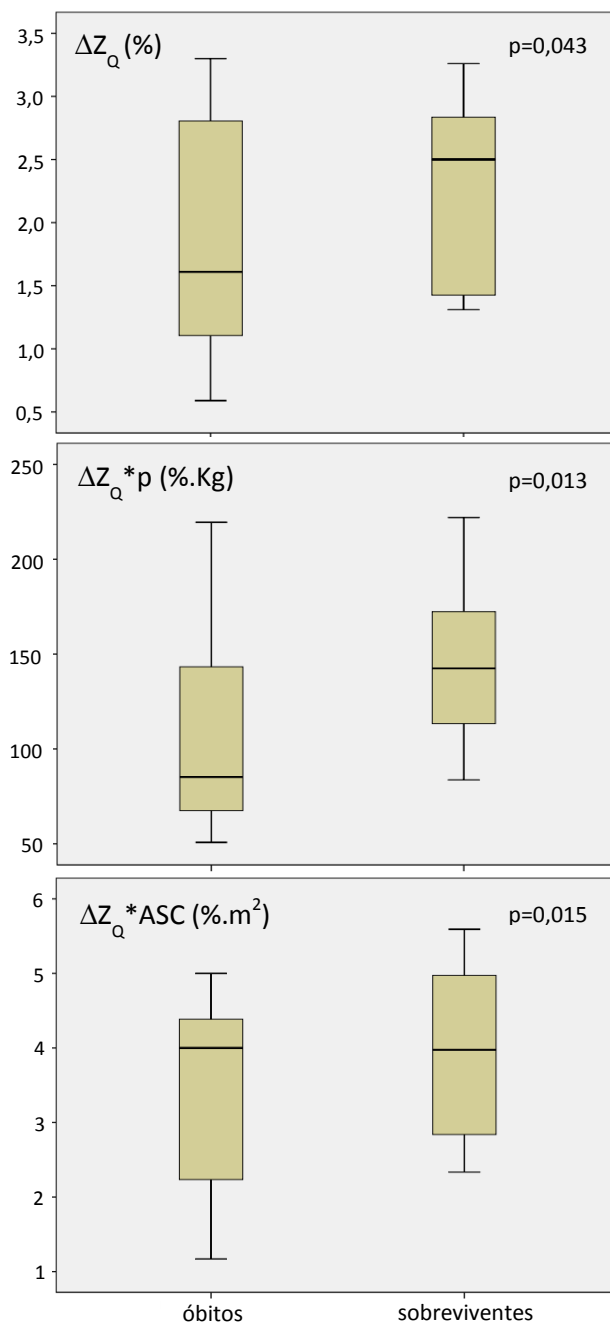
Ao longo do estudo, 7 pacientes morreram. Suas características clínicas e hemodinâmicas são apresentadas em comparação aos sobreviventes (Quadro 2).

Quadro 2. Características dos sobreviventes vs. óbitos

	Sobreviventes (n= 28)	Óbitos (n= 7)	p
Características Clínicas			
Sexo, F : M	20 : 8	6 : 1	
Idade (anos)	44,3 ± 4,4	46 ± 16	0,20
Classe Funcional			
CF I	4	-	
CF II	16	4	
CF III	9	3	
CF IV	2	-	
Hemodinâmica			
IC (L/min/m ²)	2,6 ± 0,8	2,1 ± 0,5	0,03
VS (mL)	57 ± 18,2	40,7 ± 15,3	0,01
PAPm (mm Hg)	53,6 ± 17	63,3 ± 9,2	0,03
POAP (mm Hg)	11,5 ± 3,6	10,3 ± 4,5	0,22
RVP (Woods)	10,3 ± 5,9	17,2 ± 5,9	0,004
Compl (mL/mm Hg)	1,5 ± 1	0,8 ± 0,4	0,005
Etiologias			
HAPI	12	2	
DTC	7	2	
Esquistossomose	3	1	
Portopulmonar	2	1	
HIV	1	1	
Tratamento			
Sildenafil	-	1	
Bosentana	-	1	
Terapia combinada	-	2	
Sem tratamento específico	-	4	

Variáveis contínuas apresentadas como média ± desvio padrão; CF: classe funcional; IC: índice cardíaco; VS: volume sistólico; PAPm: pressão média de artéria pulmonar; POAP: pressão de oclusão de artéria pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; compl: complacência; HAPI: hipertensão arterial pulmonar idiopática; DTC: doença do tecido conectivo; HIV: vírus da imunodeficiência humana.

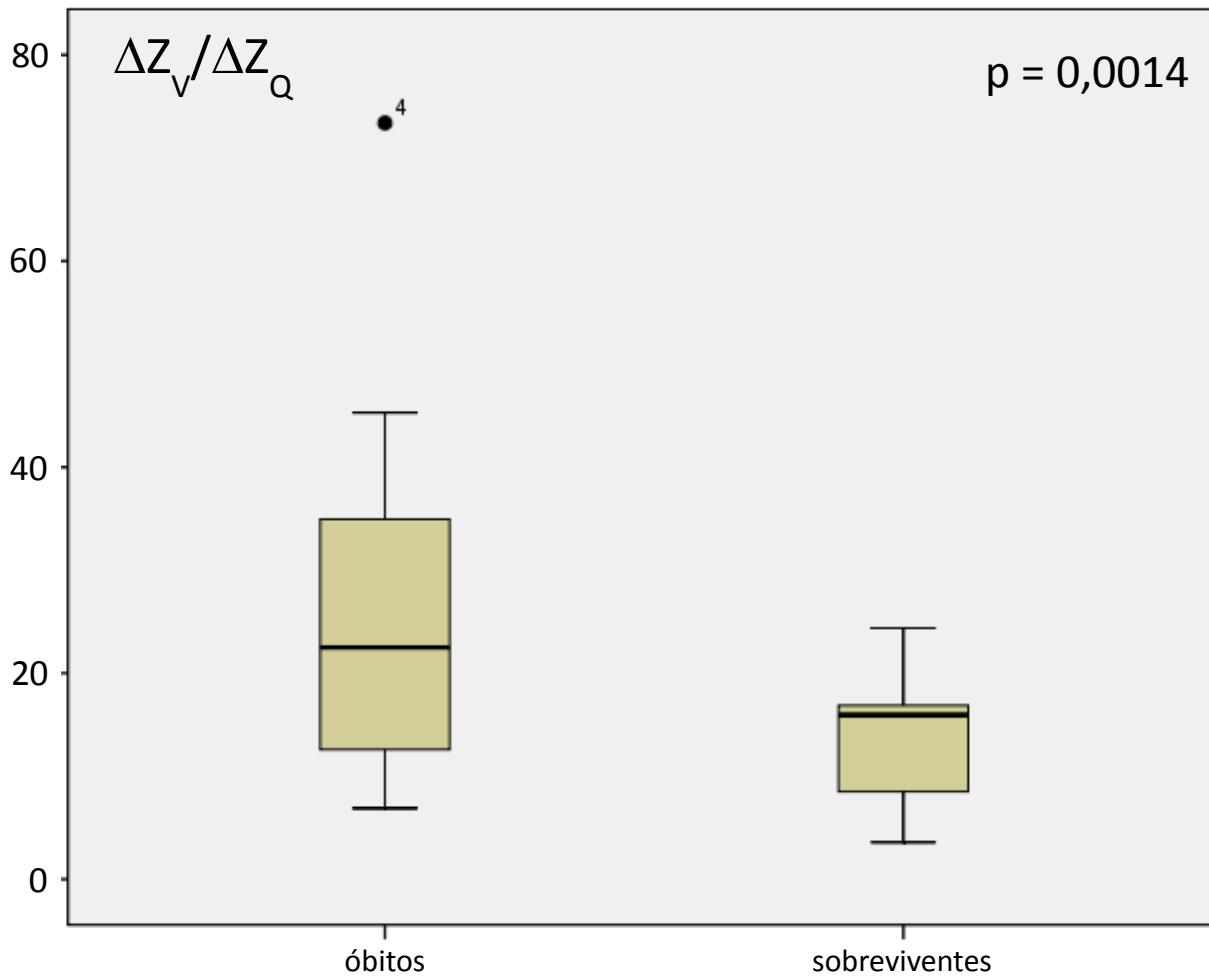
A medida de ΔZ_Q apresentou-se significativamente reduzida nos óbitos em comparação aos sobreviventes (Figura 25). A diferença de ΔZ_Q entre os grupos manteve-se após incorporação das variáveis antropométricas peso e ASC.



ΔZ_Q : máxima variação de impedância elétrica durante a sístole; $\Delta Z_Q * p$: ΔZ_Q corrigida pelo peso; $\Delta Z_Q * ASC$: ΔZ_Q corrigida pela ASC.

Figura 25. Comparação da medida de ΔZ_Q entre óbitos e sobreviventes

A relação $\Delta Z_V/\Delta Z_Q$ também foi diferente entre os dois grupos, sendo significativamente maior no grupo de pacientes que obituaram ao longo do estudo (Figura 26).



$\Delta Z_V/\Delta Z_Q$: relação entre ΔZ_V e ΔZ_Q .

Figura 26. Comparação da relação $\Delta Z_V/\Delta Z_Q$ entre óbitos e sobreviventes

O tempo médio de seguimento foi de $21 \pm 12,1$ meses. Ao final de 36 meses de seguimento, a sobrevida global foi de 65% (Figura 27).

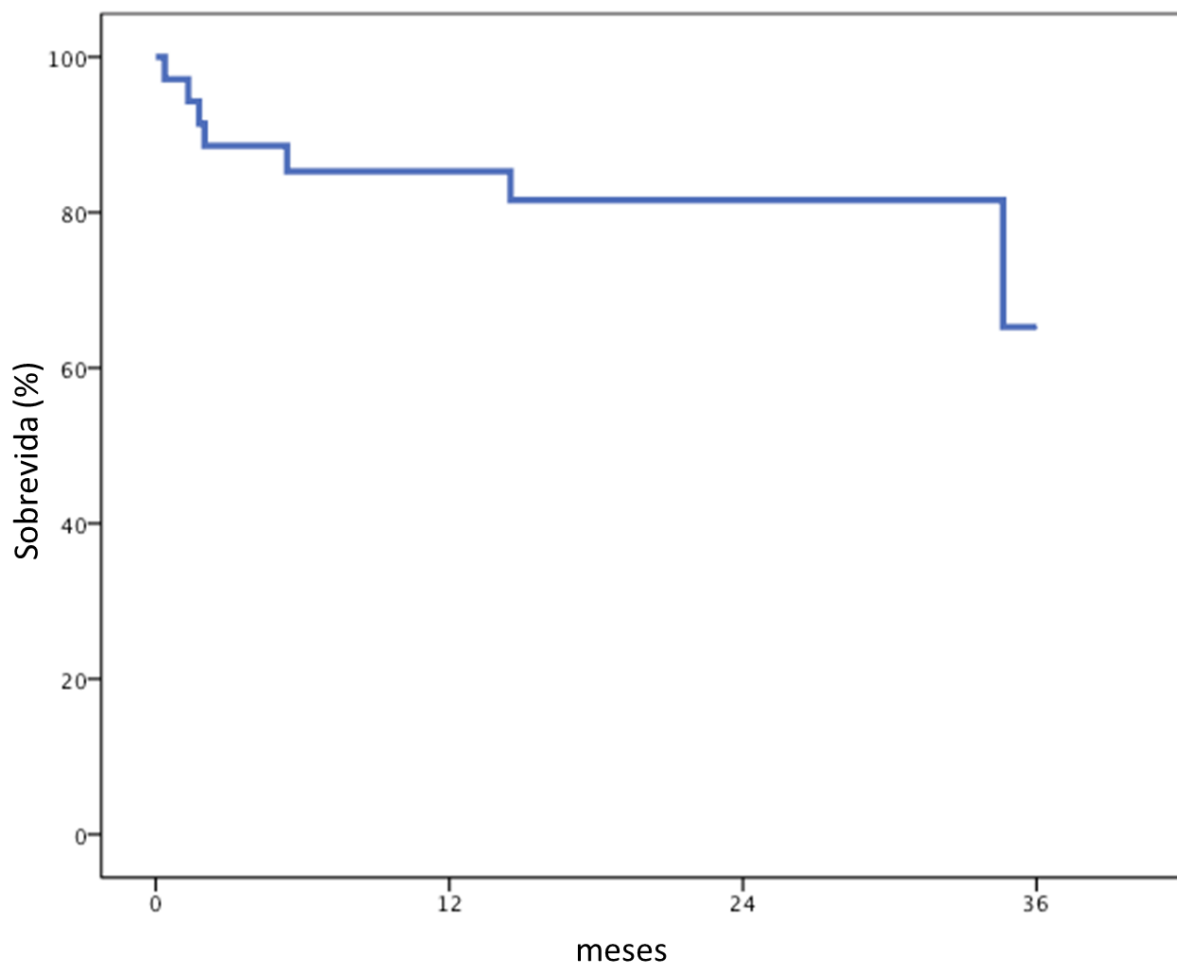
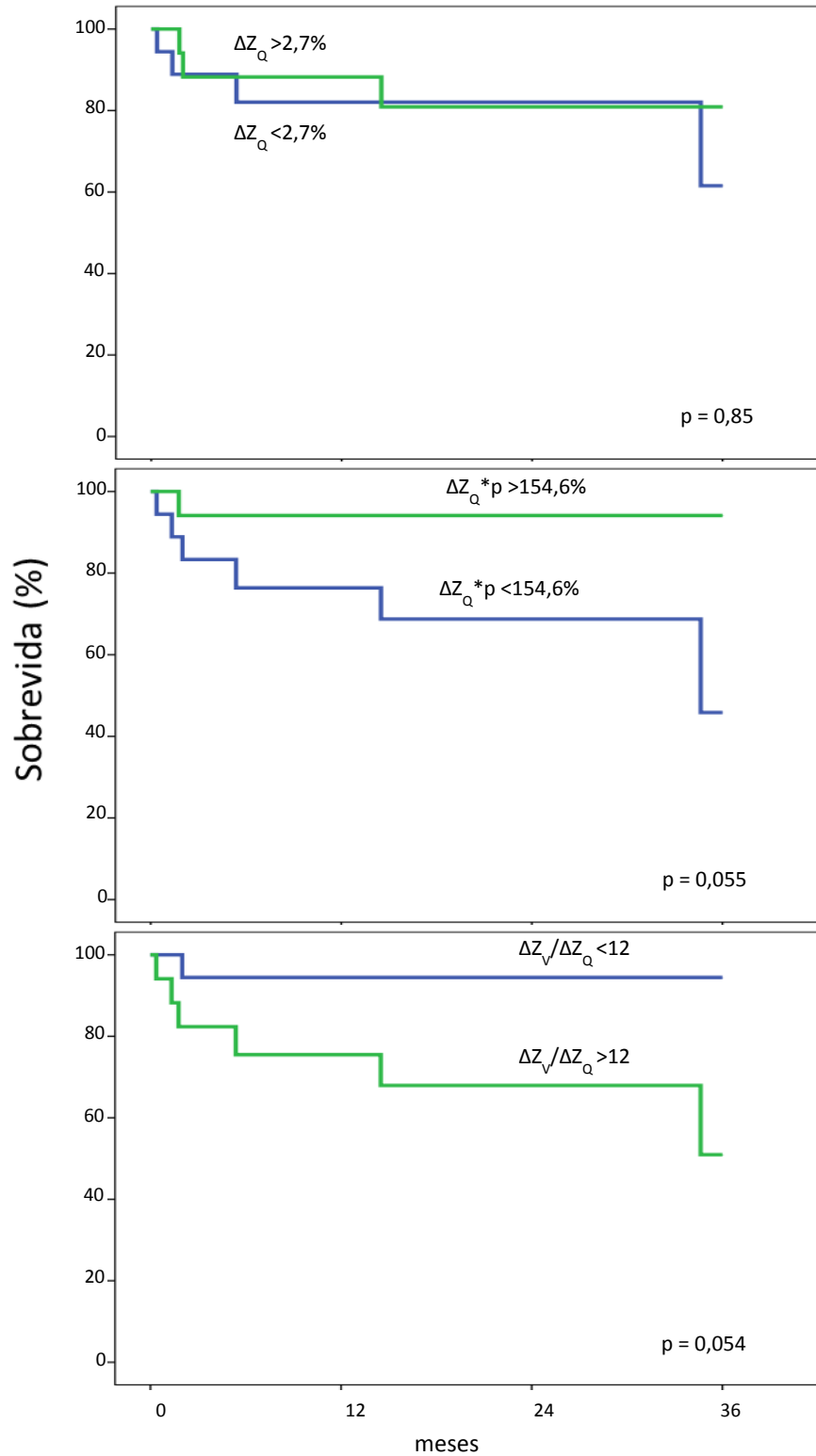


Figura 27. Sobrevida global

Após a estratificação da população de estudo pela mediana das variáveis de interesse, pode-se constatar que a sobrevida foi menor no grupo de pacientes com $\Delta Z_Q * p < 154,6\%$ ou $\Delta Z_V / \Delta Z_Q > 12$ (figura 28), não tendo sido encontrada diferença quando os valores foram estratificados apenas pelo ΔZ_Q , sem correção pelas variáveis antropométricas.



ΔZ_Q : máxima variação de impedância elétrica durante a sístole; $\Delta Z_Q * p$: ΔZ_Q corrigida pelo peso;
 $\Delta Z_V / \Delta Z_Q$: relação entre ΔZ_V e ΔZ_Q .

Figura 28. Curvas de Kaplan-Meier

5. DISCUSSÃO

O presente estudo analisou a aplicação de uma modalidade de imagem emergente, a TIE, em pacientes portadores de HAP. Nossos resultados demonstram que a medida de ΔZ_Q , particularmente ajustada pelo peso, está associada ao padrão hemodinâmico, à gravidade e ao prognóstico de pacientes portadores de HAP.

Setenta e cinco por cento do nosso grupo HAP constituíram-se de mulheres com idade média dentro da quinta década de vida e estado nutricional na faixa de sobrepeso, o que está em sintonia com os achados demográficos descritos pela literatura.^{17,18} Tratam-se, nossos pacientes, de portadores de formas graves e avançadas de HAP, o que pode ser evidenciado pelo perfil hemodinâmico. Este achado também coincide com o fato de que os pacientes, ainda hoje, recebem tardiamente o diagnóstico de HAP, já que 70-80% encontram-se em CF III ou IV no momento de sua identificação.^{17,18,64} Ademais, nossa população compõe-se de variadas etiologias de HAP, predominantemente a HAPI e a HAP associada a doenças do tecido conectivo, com distribuição semelhante à apresentada pela literatura.

Nestes pacientes, como primeiro achado, a medida de ΔZ_Q revelou-se significativamente reduzida em comparação aos indivíduos normopressóricos, o que está em linha com o racional fisiopatológico. Resultado semelhante foi apresentado em estudo holandês,⁶² em 2006, que identificou importante redução na medida de ΔZ_Q em 21 pacientes com HAPI em comparação a 30 voluntários saudáveis. A amostra de pacientes de ambos os estudos, o presente e o

holandês, compartilham de uma característica comum: o predomínio de mulheres na faixa de 40 anos de idade com doença grave. No entanto, com referência à amostra, duas diferenças são relevantes: a primeira diz respeito ao nosso grupo controle, o qual, ao contrário de voluntários saudáveis, compôs-se de pacientes portadores de doenças de base relacionadas à HAP, sintomáticos, que receberam indicação clínica de estudo invasivo, mas que não confirmaram a presença de HP. Estes pacientes foram chamados de normopressóricos (NP) e representaram 14% (8/57) do total de pacientes que realizaram cateterismo direito e mais de 30% (8/26) daqueles que realizaram o exame invasivo com fins de investigação diagnóstica. Distintamente de voluntários saudáveis, não é possível afirmar que o grupo NP não possua doença incipiente, sobretudo porque metade deste grupo apresentou valores de PAPm entre 21 e 24 mm Hg, faixa considerada de risco para HP, mas ainda sem respaldo da literatura sobre seu real significado e manejo.^{14,65} A segunda diferença remete ao nosso grupo HAP, representado por seis etiologias diferentes, ao passo que somente pacientes com HAPI foram incluídos no estudo de 2006.⁶³ Acreditamos que, mais do que comprovar a literatura, nossos resultados tenham maior abrangência no cenário atual de HAP, no qual um número crescente de pacientes é referenciado para investigação diagnóstica e um maior reconhecimento de etiologias vem se tornando habitual.

Paralelamente ao encontro de redução de ΔZ_Q nos portadores de HAP, observamos que a imagem dinâmica de ΔZ_Q visualizada na tela do tomógrafo de impedância elétrica apresentou-se distinta, quanto a intensidade e distribuição de sinal, entre os grupos HAP e NP. Nos pacientes com HAP, os pixels apresentaram

variação menos intensa de sinal além de menor distribuição na tela de visualização dinâmica, achado coerente com a redução da medida de ΔZ_Q . Analogamente, notamos diferença morfológica no traçado da curva de ΔZ_Q no tempo entre os grupos. Em grande parte dos pacientes com HAP, observou-se perda de um entalhe semelhante à incisura dicrótica da onda de pulso de um sistema vascular arterial. Tal qual a medida de ΔZ_Q , é possível que estes achados contenham informações a respeito da pulsatilidade e da área vascular pulmonar total. Entretanto, diante da heterogeneidade de achados e da ausência de análise matemática exploratória, não podemos confirmar ou refutar esta hipótese, de modo que ela permanece especulativa.

O segundo achado de importância refere-se à correlação entre medida de ΔZ_Q e perfil hemodinâmico. A medida de ΔZ_Q correlacionou-se tanto com a complacência e a resistência vascular, constituintes mecânicos da circulação pulmonar, quanto, de forma mais consistente, com o volume sistólico, espelho da função ventricular direita. A única correlação entre ΔZ_Q e medidas hemodinâmicas invasivas descrita pela literatura é aquela observada entre queda de PAPm e de RVP e aumento progressivo de ΔZ_Q num único paciente com resposta vasodilatadora ao epoprostenol.⁶¹ Nosso estudo, em contrapartida, demonstrou correlação da medida de ΔZ_Q com todos os parâmetros hemodinâmicos (exceto POAP), particularmente após correção da medida de ΔZ_Q pelo parâmetro antropométrico peso. Três justificativas podem ter resultado em tamanha diferença entre os estudos: (i) nossa amostra constituiu-se de 43 pacientes com dados hemodinâmicos invasivos, de modo que este é o maior estudo clínico de TIE com

dados hemodinâmicos invasivos simultâneos; (ii) nosso tomógrafo de impedância elétrica encontra-se uma década à frente do tomógrafo utilizado nos quatro estudos holandeses mencionados,^{57,58,61,62} de sorte que foram aplicados algoritmos de reconstrução mais rápidos e sofisticados e tecnologia de software dedicados à pergunta clínica, resultando em imagem de melhor resolução espacial e menos sujeita a interferência de ruídos; e (iii), talvez mais importante, o presente é o único estudo clínico no campo da TIE que aplicou abordagem matemática para exclusão de pixels cardíacos. Logo, uma vez que apenas os pixels pulmonares foram considerados para análise, nossa medida de ΔZ_Q provavelmente reflete, com maior segurança e acurácia, a real magnitude da variação de volume sanguíneo intra-vascular pulmonar. Dessa forma, a correlação entre a medida de ΔZ_Q e as variáveis hemodinâmicas provavelmente ilustra a tão procurada informação não-invasiva e funcional a respeito do território microvascular pulmonar, de forma a traduzir o grau de acometimento vascular pelas alterações patológicas próprias da HAP. Este achado pode posicionar a TIE como uma nova forma de acesso à fisiologia da circulação pulmonar e à fisiopatologia da HAP. Em outras palavras, a compreensão sobre o perfil hemodinâmico de pacientes com HAP sem o emprego de um recurso invasivo e sem a análise indireta pela imagem do VD, como fazem a ecocardiografia e a RNM, começa a tornar-se realidade.

Adicionalmente, foi possível avaliar a relação ventilação-perfusão (V/Q) pela simples razão entre ΔZ_V e ΔZ_Q , uma vez que ambos os sinais de ventilação e perfusão foram registrados simultaneamente e, sua análise, realizada no mesmo trecho de arquivo. Não foi observada diferença estatística em relação ao valor de

ΔZ_V entre os grupos. Sobre a proporção entre o sinal de ventilação e o de perfusão aferidos pela TIE, no grupo NP, a mediana da relação $\Delta Z_V/\Delta Z_Q$ foi de 7,9, enquanto que, no grupo HAP, observou-se que o sinal de ΔZ_V foi 12 vezes maior do que o de ΔZ_Q com diferença significativa entre os grupos. Este achado simples também é novo na literatura, e vai diretamente ao encontro do fenômeno fisiopatológico de desequilíbrio entre ventilação e perfusão (alto V/Q) observado nos pacientes com HAP, responsável por anormalidades na troca gasosa, hipoxemia e dispneia de esforço. Este terceiro resultado reforça a aplicação da TIE como uma ferramenta descritiva da fisiologia da circulação pulmonar e da fisiopatologia da HAP. No entanto, contrariando nossos achados, um estudo japonês, usando SPECT (*single-photon emission computed tomography*), mostrou o chamado “desequilíbrio reverso” da relação V/Q (baixo V/Q) na totalidade dos pacientes com HAPI incluídos no estudo. Os autores justificam o achado por vasoconstricção hipóxica inadequada e compressão extrínseca de vias aéreas pelas artérias pulmonares dilatadas.⁶⁶ Tal diferença entre os estudos pode ser parcialmente justificada pelo fato de que a medida de ΔZ_V representa não apenas a ventilação alveolar como faz um método funcional como o SPECT, mas sim a variação de volume aéreo dentro de todo pulmão incluindo o volume de espaço morto anatômico.

Outro tema bastante relevante para discussão refere-se à busca de um marcador que possa expressar gravidade de doença e definir prognóstico. Há mais de duas décadas, já é bem estabelecido o papel do estudo hemodinâmico invasivo nestas questões. Estudo do NIH,¹⁹ de 1991, identificou os parâmetros

hemodinâmicos IC, PAPm e pressão de átrio direito (PAD) como fortes marcadores de gravidade os quais, combinados em equação matemática de sobrevida, mostraram-se altamente preditivos de mortalidade. Em nosso estudo, pudemos observar que o padrão hemodinâmico dos pacientes que posteriormente obituaram ao longo do seguimento era significativamente mais grave.

A avaliação de variáveis hemodinâmicas obtidas através da RNM evidenciou o VS como o principal marcador associado à sobrevida.³⁷ Pacientes com HAPI que apresentassem VS indexado $<25 \text{ mL/m}^2$ e volume diastólico final do VD indexado $>84 \text{ mL/m}^2$ apresentaram sobrevida significativamente menor. Observamos correlação entre a medida de ΔZ_Q e VS ($r = 0,66$, $R^2 = 0,43$; $p < 0,001$) que se tornou mais consistente após incorporação do peso ($r = 0,77$, $R^2 = 0,59$; $p < 0,001$). Este talvez seja o achado de maior destaque do nosso estudo, pois embasa todos os demais resultados. É inédito – nenhum dos estudos de TIE em HAP mostrou correlação entre a medida de ΔZ_Q e o VS. E coloca a TIE na categoria de marcador não-invasivo de gravidade em HAP. Esta afirmação se fortalece por ocasião do achado de medida ΔZ_Q ainda mais reduzida entre os óbitos registrados no grupo HAP. Ao longo do seguimento dos pacientes após o cateterismo cardíaco direito, tivemos sete óbitos. Estes pacientes apresentavam perfil hemodinâmico significativamente pior em comparação aos sobreviventes, o que é altamente indicativo de que eram realmente mais graves. A medida de ΔZ_Q coincidiu com este achado, revelando-se significativamente mais baixa do que a encontrada entre os sobreviventes. Do mesmo modo, a mediana da relação $\Delta Z_V/\Delta Z_Q$ foi 2,5 vezes maior entre os óbitos em relação aos sobreviventes,

apontando para grave distúrbio V/Q neste subgrupo mais grave de pacientes com HAP.

Nos dias de hoje, apenas 61-67% dos pacientes encontram-se vivos 36 meses após o diagnóstico de HAP,^{67,68} fato comparável ao cenário de muitas doenças oncológicas. A sobrevida global de nossa população neste mesmo intervalo de tempo foi praticamente a mesma observada pela literatura: 65%. Em relação à análise de sobrevida no tempo, dois marcadores foram identificados como prognósticos: $\Delta Z_Q^*p < 154,6\%$ e $\Delta Z_V/\Delta Z_Q > 12$ embora com valores de p limítrofes (0,055 e 0,054 respectivamente). Esse achado reforça o potencial uso da TIE na avaliação de rotina de pacientes com HAP. Fica ainda a necessidade de se avaliar a sensibilidade das medidas obtidas através da TIE na avaliação da resposta terapêutica a intervenções específicas.

O conhecimento também se desenvolveu na busca por marcadores prognósticos. Estes marcadores são os principais instrumentos utilizados para guiar o processo de tomada de decisão no que se refere ao tratamento e ao seguimento de uma determinada doença. Uma vez que refletem diferentes aspectos da fisiopatologia da HAP,⁶⁷ o caminho natural é o da sua integração de forma a promover a criação de um marcador combinado, um escore. Afinal, o paciente deve ser avaliado integralmente. Em 2012, boa parte destes marcadores foi reunida num escore combinado,⁶⁹ que incluiu diversos elementos, entre eles os valores de PAD e RVP obtidos pelo estudo hemodinâmico invasivo. O escore mostrou-se bem calibrado, preditivo de sobrevida e capaz de discriminar os casos

prevalentes de HAP dos recém-diagnosticados (também chamados de incidentes). A identificação de ΔZ_Q^*p e $\Delta Z_V/\Delta Z_Q$ como marcadores de sobrevida coloca a TIE em posição ímpar na história da HAP, o que pode, futuramente, embasar a incorporação destes parâmetros num escore combinado de prognóstico.

É importante salientar o efeito do parâmetro antropométrico peso sobre os nossos resultados. Parece existir uma relação de proporcionalidade entre antropometria e configuração do tórax que difere entre homens e mulheres. A maior parte da área de secção transversa do tórax é composta por tecido pulmonar, oferecendo baixa resistividade à passagem de corrente elétrica. Em contrapartida, sua superfície compõe-se de partes moles, sendo responsável pela maior parcela da resistividade total do tórax. Este fato pode influenciar a relação sinal-ruído dentro da caixa torácica. Sabe-se que pacientes com áreas de secção transversa semelhantes não necessariamente possuem espessura de partes moles e relação gordura-músculo semelhantes. Isto porque estes últimos parâmetros são dependentes do sexo e IMC. Mulheres com $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ possuem uma proporção de gordura maior do que a de músculo na composição da parede torácica.⁷⁰ Nossa população constituiu-se de 75% de mulheres em ambos os grupos, com IMC médio (excluindo-se os homens) de $25,6 \text{ Kg/m}^2$. Um estudo investigou a interferência de parâmetros biométricos na relação sinal-ruído de tomografia computadorizada e observou que peso, IMC e quantidade de tecido na caixa torácica correlacionam-se com maior ruído.⁷⁰ Entretanto, estudo de TIE⁷¹ não demonstrou influência de variáveis antropométricas sobre a correlação de ΔZ_V com volume pulmonar medido por espirometria, mas menos da metade de sua

amostra era composta de mulheres. Dados experimentais do nosso grupo⁷² por outro lado, confirmam o achado de interferência positiva do peso sobre a correlação de ΔZ_Q com VS.

Nosso estudo possui limitações que esbarram em aspectos técnicos, conceituais e metodológicos. Os aspectos técnicos estão relacionados à TIE: (i) não realizamos registro simultâneo da onda de pulso da circulação pulmonar, o que poderia ter proporcionado a obtenção do dado puro da mecânica vascular batimento-a-batimento e sua análise conjunta da curva elétrica de ΔZ_Q ; (ii) embora o coeficiente de reprodutibilidade intra e inter-observador para a TIE em perfusão já tenha sido examinado e tenha resultado em valor extremamente alto,⁶⁰ nossa análise de imagem foi realizada apenas por um examinador; (iii) 13% (6/47) dos pacientes no grupo HAP foram excluídos por problemas técnicos de aquisição e análise de imagem, o que pode sugerir que mais avanços tecnológicos ainda sejam necessários para aprimorar o método; e (iv) empregamos somente a técnica de acoplamento eletrocardiográfico para aquisição de imagem de TIE. Outra técnica é descrita: o princípio da diluição indicadora, no qual um material de contraste, no caso da TIE, a solução salina hipertônica (cloreto de sódio a 20%), é injetado em bolus na circulação pulmonar, provocando máxima alteração de sinal por aumento regional de condutividade elétrica. Há evidências experimentais de que esta técnica seja superior à adotada em nosso estudo em determinar fluxo sanguíneo.⁷³ Sobre o aspecto conceitual, a TIE captura uma medida regional de perfusão (a ΔZ_Q num corte transversal dos lobos superiores) que se propõe a refletir uma medida global, o VS. Uma vez que a distribuição do fluxo sanguíneo

pulmonar é heterogênea na HAP, a medida de ΔZ_Q pode estar influenciada por viés de aferição. Por fim, do ponto de vista metodológico, quase metade da nossa amostra constituiu-se de casos prevalentes de HAP, o que não permitiu uma análise acurada do potencial diagnóstico da TIE em HAP.

6. CONCLUSÃO

A medida da máxima variação de impedância elétrica durante a sístole (ΔZ_Q), particularmente quando corrigida pelo peso, está associada com o perfil hemodinâmico de pacientes com HAP, assim como com a gravidade da doença, apresentando potencial relação com seu prognóstico.

7. REFERÊNCIAS

1. Salisbury F and Ross C. *Plant physiology*. 4th Edition ed. Belmont: Wasworth, Inc.; 1992. p. 71-87.
2. Gullan PJ and Cranston PS. *The insects: an outline of entomology*. 3rd edition. Oxford: Blackwell Publishing; 2005.
3. Hill RW, Wyse GA, Anderson M. External respiration: the physiology of breathing. *In: Animal physiology*. 2nd edition. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 2008. p. 547-80.
4. Zimmer C. *At the water's edge. Macroevolution and the transformation of life*. New York, NY: The Free Press; 1998.
5. Powell FL and Hopkins SR. Comparative physiology of lung complexity: implications for gas exchange. *New Physiol Sci*. 2004;19:55-60.
6. Greyson CR. The right ventricle and the pulmonary circulation: basic concepts. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(1):81-85.
7. Hill RW, Wyse GA, Anderson M. Circulation. *In: Animal physiology*. 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 2008. p. 611-42.
8. Dell'Italia LJ. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. *Curr Probl Cardiol*. 1991;16:653-720.
9. Cecconi M, Johnston E, Rhodes A. What role does the right side of the heart plays in the circulation? *Crit Care*. 2006;10(suppl 3):S5.
10. Laks MM, Garner D, Swan HJC. Volumes and compliances measured simultaneously in the right and left ventricles of the Dog. *Circ Res*. 1967;20:565-9.
11. Magder S, Pinsky M, Permutt S, et al. Point:counterpoint: the classical Guyton view that mean systemic pressure, right atrial pressure, and venous resistance govern venous return is/is not correct. *J Appl Physiol*. 2006;101:1523-37.

12. Opie LH, Perloth MG. Ventricular Function. In: Opie LH, editor. *Heart physiology*. 4th ed. New York, NY: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 355-401.
13. de Vroomen M, Cardozi RH, Steendijk P, van Bel F, Baan J. Improved Contractile Performance of Right Ventricle in Response to Increased RV Afterload in Newborn Lamb. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278:H100-5.
14. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2009;34:1219-63.
15. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006. 173:1023-30.
16. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007; 30:104-9.
17. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States. How REVEAL differs from historic and non-US contemporary registries. *Chest*. 2011;139(1):128-37.
18. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary hypertension results: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(8):790-6.
19. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343-9.
20. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:13S-24S.

21. Ku DN. Blood flow in Arteries. *Ann Rev Fluid Mech.* 1997;29:399-434.
22. Humbert M, Sitbon O, Yaïci O, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2010;36:549-55.
23. Cournand A, Riley RL, Breed ES et al. Measurement of cardiac output in man using the technique of catheterization of right auricle or ventricle. *J Clin Invest.* 1945;24(1):106-16.
24. Steckelberg JM, Vliestra RE, Ludwig J, Mann RJ. Werner Forssmann (1904--1979) and his unusual success story. *Mayo Clin Proc.* 1979;54(11):746-8.
25. Paciocco G, Kazerooni E, Bossone E, Ricciardi M, Cascade E, Rubenfire M. Radiologic features in primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1998;114(4S):375S-6S.
26. Lupi E, Dumont C, Tejada VM, et al. A Radiologic index of pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 1975;68(1):28-31.
27. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation.* 2001;104:2797-802.
28. Kitabatake, Inoue M, Asao M, et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed doppler technique. *Circulation.* 1983;68:302-9.
29. Forfia PR, Fisher MR, Mathai FC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1034-41.
30. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996;9:838-47.
31. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic

- pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med.* 2007;48(5):680-4.
32. Hoeper MM, Barberà JA, Channick RN, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S85-96.
 33. McLure LER, Peacock AJ. Imaging of the heart in pulmonary hypertension. *Int J Clin Pract.* 2007;65:15S-26S.
 34. Ley S, Kreitner K-F, Fink C, et al. Assessment of pulmonary hypertension by CT and MR imaging. *Eur Radiol.* 2004;14:359-68.
 35. Thieme SF, Becker CR, Hacker M, Nikolaou K, Reiser MF, Johnson TR. Dual energy CT for the assessment of lung perfusion - correlation to scintigraphy. *Eur J Radiol.* 2008;68(3):369-74.
 36. Amundsen T, et al. Perfusion abnormalities in pulmonary embolism studied with perfusion MRI and ventilation-perfusion scintigraphy: an intra-modality and inter-modality agreement study. *J Magn Reson Imaging.* 2002;15:386-94.
 37. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart. J* 2007;28:1250-7.
 38. Barber DC, Brown BH. Applied potential tomography. *J Phys E Sci Instrum.* 1984;17:723-33.
 39. Barber DC. Quantification in impedance imaging. *Clin Phys Physiol Meas.* 1990;11:45-56.
 40. Smith RW, Freeston IL, Brown BH. A real-time electrical impedance tomography system for clinical use - design and preliminary results. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1995;42:133-40.
 41. Costa ELV, Chaves CN, Gomes S, et al. Real-time detection of pneumothorax using electrical impedance tomography. *Crit Care Med.* 2008;36:1230-8.

42. Costa ELV, Amato MBP. Electrical impedance tomography in critical ill patients. *Clin Pulm Med.* 2013;20(4):178-86.
43. Seagar AD, Barber DC, Brown BH. Theoretical limits to sensitivity and resolution of impedance images. *Clin Phys Physiol Meas.* 1987;8(SA):13-31.
44. Adler A, Arnold J, Bayford R, et al. GREIT: towards a consensus EIT algorithm for lung images. *Manchester Institute for Mathematical Sciences.* 2008;1-5.
45. Henderson RP, Webster JP, Swanson DK. A thoracic electrical impedance camera. *Proceedings of the Annual Conference of Engineering in Medicine and Biology.* 1976;18:322.
46. Romsauerova A, McEwan A, Horesh L, et al. Multi-frequency electrical impedance tomography (EIT) of the adult human head: initial findings in brain tumours, arteriovenous malformations and chronic stroke, development of an analysis method and calibration. *Physiol Meas.* 2006;27:147-61.
47. Kao TJ, Isaacson D, Newell JC, Saulnier GJ. A 3D reconstruction algorithm for EIT using a handheld probe for breast cancer detection. *Physiol Meas.* 2006;27:1-11.
48. Brown BR Jr. Electrical impedance tomography (EIT): a review. *J Med Eng Technol.* 2003;27:97-108.
49. Zadehkoochak M, Blott BH, Hames TK, George RF. Pulmonary perfusion and ventricular ejection imaging by frequency domain filtering of EIT (electrical impedance tomography) images. *Clin Phys Physiol Meas.* 1992;13:191-6.
50. Eyüboğlu BM, Brown BH, Barber DC, Seagar AD. Localization of cardiac related impedance changes in the thorax. *Clin Phys Physiol Meas.* 1987;8: 167-73.
51. Hahn G, Sipinkova I, Baisch F, Hellige G. Changes in the thoracic impedance distribution under different ventilatory conditions. *Physiol Meas.* 1995;16:161-73.

52. Kunst PWA, Böhm SH, de Anda GV, Amato MBP et al. Regional pressure volume curves by electrical impedance tomography in a model of acute lung injury. *Crit Care Med.* 2000;28:178-83.
53. Frerichs I, Hinz J, Herrmann P, et al. Detection of local air content by electrical impedance tomography compared with electron beam CT. *J Appl Physiol.* 2002;93:660-6.
54. Hinz J, Hahn G, Neumann P, et al. End-expiratory impedance change enables bedside monitoring of end-expiratory lung volume changes. *Intensive Care Med.* 2003;29:37-43.
55. Hendenstierna H. Using electric impedance tomography to assess regional ventilation at bedside. *Am J Resp Crit Care Med* 2004;169:777-83.
56. Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, et al. Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography. *Am J Resp Crit Care Med.* 2004;169:791-800.
57. Smit HJ, Vonk Noordegraaf A, Marcus JT, Boonstra A, de Vries PM, Postmus PV. Determinants of pulmonary perfusion measured by electrical impedance tomography. *Eur J Appl Physiol.* 2004;92:45-9.
58. Smit HJ, Vonk-Noordegraaf A, Marcus T, et al. Pulmonary vascular responses to hypoxia and hyperoxia in healthy volunteers and COPD Patients measured by electrical impedance tomography. *Chest.* 2003;123:1803-9.
59. Fagerberg A, Stenqvist O, Aneman A. Monitoring pulmonary perfusion by electrical impedance tomography: an evaluation of pig model. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53:153-8.
60. Vonk-Noordegraaf A, Janse A, Marcus JT, et al. Determination of stroke volume by means of electrical impedance tomography. *Physiol Meas.* 2000;21:285-93.

61. Smit HJ, Vonk Noordegraaf A, Roeleveld RJ et al. Epoprostenol-induced vasodilatation in patients with pulmonary hypertension measured by electrical impedance tomography. *Physiol Meas*. 2002;23:237-43.
62. Smit HJ, Vonk Noordegraaf A, Boonstra A, Vries PM, Postmus PE. Assessment of the pulmonary volume pulse in idiopathic pulmonary arterial hypertension by means of electrical impedance tomography. *Respiration*. 2006;73:597-602.
63. Segers P, Brimiouille S, Stergiopoulos N, et al. Pulmonary arterial compliance in dogs and pigs: the three element windkessel model revisited. *Am J Physiol*. 1999;277(2pt2):H725-31.
64. Souza R, Jardim C. Trends in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2009;18,111:7-12.
65. White K, Hoette S, Hervé P, et al. The association between resting and mild-to-moderate exercise pulmonary arterial pressure. *Eur Respir J*. 2012;39:313-8.
66. Suga K, Tokuda O, Okada M, Koike M, Iwanaga H, Matsunaga N. Assessment of cross-sectional lung ventilation-perfusion imbalance in primary and passive pulmonary hypertension with automated V/Q SPECT. *Nucl Med Commun*. 2010;31(7): 673-81.
67. Humbert M, Montani D, Souza R. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension. Time to combine markers. *Chest*. 2011;139(6):1263-4.
68. Kane GC, Maradit-Kremers H, SlusserJP, Scott CG, Frantz RP, McGoon MD. Integration of clinical and hemodynamic parameters in the prediction of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2011;139(6):1285-93.
69. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012;141(2):345-62.

70. Paul NS, Kashani H, Odedra D, Ursani A, Ray C, Rogalla P. The influence of chest wall tissue composition in determining image noise during cardiac CT. *AJR*. 2011;197:1328-34.
71. Coulombe N, Gagnon H, Marquis F, Skrobik Y, Guardo R. A parametric model of the relationship between EIT and total lung volume. *Physiol Meas*. 2005;26:401-11.
72. Silva Ramos FJ, Azevedo LCP, Schettino GPP, Amato MBP, Costa ELV. Influence of body dimensions in the analysis of pulmonary pulsatility by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med*. 2012;38(1S): 200.
73. Borges JB, Suarez-Sipmann F, Bohm SH, et al. Regional lung perfusion estimated by electrical impedance tomography in a piglet model of lung collapse. *J Appl Physiol*. 2012;112(1):225-36.