

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

FERNANDA BRITO DE OLIVEIRA

**ESTUDO DAS FUNÇÕES VENTRICULARES ESQUERDA E DIREITA NA
HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR**

Belo Horizonte – MG

2012

FERNANDA BRITO DE OLIVEIRA

**ESTUDO DAS FUNÇÕES VENTRICULARES ESQUERDA E DIREITA NA
HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do Grau de Mestre.

Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.

Orientadora: Prof^ª. Maria do Carmo Pereira Nunes.

Coorientador: Prof. Ricardo de Amorim Corrêa.

Belo Horizonte

2012



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora

Prof^a. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Renato de Lima dos Santos

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Prof^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Prof^a. Anelize Impelziere Nogueira

**Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Infectologia e Medicina Tropical**

Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior

**Sub-coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Infectologia e Medicina Tropical**

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

**Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia
e Medicina Tropical**

Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. Antônio Lúcio Teixeira Junior

Prof^a. Denise Utsch Gonçalves

Antônio Vaz de Macedo - representante discente

À querida Dindinha Anna,
parte essencial dessa conquista...
Exemplo de dedicação, perseverança, amor e fé!
Já não estás entre nós, mas sei que caminhas ao meu lado dando-me
força e coragem para seguir sempre em busca dos meus objetivos...

AGRADECIMENTOS

A Deus, por tudo!!

À minha querida mãe, Bernardina, que me mostrou que o conhecimento é o maior bem que se pode adquirir; por isso cheguei aqui! Não tenho palavras suficientes para agradecê-la por tudo que fez e faz por mim!

À minha irmã, Débora, pelo incentivo e apoio incondicionais! Com você tudo posso!

Ao Alexandre, que dividiu comigo as dúvidas, angústias e agora, a conquista! Seu amor me ajuda a ser mais forte...

À professora Maria do Carmo Pereira Nunes, que tornou possível a realização de um projeto... E abriu para mim as portas para o mundo fascinante da pesquisa.

Ao professor Ricardo de Amorim Corrêa, exemplo de profissionalismo e dedicação. Obrigada pela paciência!

À Dra. Márcia Barbosa, modelo de dedicação, que despertou em mim a paixão pela ecocardiografia!

Às acadêmicas Taís e Michele. Sem elas o caminho seria mais tortuoso!

Ao José Luiz Padilha, pela ajuda estatisticamente significativa!

Ao Dr. Frederico Thadeu, pela contribuição para a finalização deste projeto!

Ao amigo Davi, pela imensa colaboração no desenvolvimento dessa dissertação!

Aos meus familiares, especialmente Tia Maria e Miucha, que mesmo distantes incentivaram-me e estiveram sempre presentes!

À minha afilhada Taynah, por compreender minha ausência!

Aos pacientes, cuja contribuição foi imensurável...

“De tudo ficam três coisas:
A certeza de que estamos sempre começando;
A certeza de que precisamos continuar;
A certeza de que seremos interrompidos antes de terminar
Portanto, devemos:
Fazer da interrupção um caminho novo;
Da queda, um passo de dança;
Do medo, uma escada;
Do sonho, uma ponte;
Da procura, um encontro”

Fernando Sabino

RESUMO

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma doença progressiva que cursa com aumento da resistência vascular pulmonar (RVP), promovendo dilatação e disfunção do ventrículo direito (VD), resultando em morte precoce. Em nosso meio a esquistossomose mansônica é uma importante causa de HAP, uma vez que o envolvimento cardiopulmonar pode ocorrer na forma hepatoesplênica. Independente da causa, a avaliação do VD faz-se necessária entre os pacientes com HAP. O ecocardiograma convencional tem papel definido na triagem diagnóstica e no acompanhamento destes pacientes. Contudo, o exame apresenta diversas limitações relacionadas principalmente às características morfológicas do VD. É neste cenário que surge o *strain* bidimensional, tecnologia que permite avaliar a contratilidade ventricular de forma mais acurada. Este método tem se mostrado promissor na avaliação da função contrátil do VD. Estudar a função ventricular direita na HAP utilizando parâmetros ecocardiográficos convencionais e o *strain* bidimensional. Propõem-se ainda, avaliar o comportamento do VE frente à sobrecarga pressórica imposta ao VD, e verificar a existência de diferenças associadas à etiologia da HAP. Trata-se de um estudo observacional, transversal, realizado entre dezembro de 2010 e março de 2012. Foram incluídos 37 pacientes com diagnóstico de HAP e 38 indivíduos saudáveis, com idade semelhante aos casos. A média de idade entre os pacientes foi de 46,4 anos e 11 (69%) pacientes eram do sexo feminino. Foram identificados os determinantes das concentrações séricas do peptídeo natriurético cerebral (BNP) e da capacidade funcional, avaliada pelo teste da caminhada de seis minutos (TC6M). O TC6M correlacionou com a idade e a área do átrio direito. Os principais determinantes do BNP foram a idade e a RVP. O *strain* longitudinal global do VD mostrou-se reduzido entre os pacientes em relação ao grupo controle ($16,0 \pm 4,1$ x $23,1 \pm 3,2$, $p < 0,001$), mesmo após analisar separadamente a parede livre e a septal. O diâmetro diastólico do VD, a pressão sistólica arterial pulmonar (PSAP) e o volume do átrio esquerdo (VAE) correlacionaram, independentemente, com o *strain* global do ventrículo direito. O *strain* global longitudinal e radial foi menor nos pacientes em relação ao grupo controle, diferença que se manteve ao excluir a parede septal. O *strain* global circunferencial foi semelhante entre os grupos; apenas o *strain* circunferencial septal apresentou-se diferente entre eles ($20,8 \pm 10,3$ x $25,0 \pm 4,5$, $p = 0,040$). Os pacientes com esquistossomose foram comparados aos outros casos, sendo encontrada diferença significativa apenas na RVP ($1,9$ [1,7/3,1] x $3,6$ [2,3/4,5], $p = 0,008$) e no deslocamento do anel tricúspide ($18,2 \pm 3,3$ x $15,2 \pm 3,1$, $p = 0,008$). Não houve diferença na medida da PSAP entre os grupos ($75,0$ [59/109] x $93,5$ [71/119], $p = 0,214$). O estudo mostrou que o *strain* global do VD encontra-se reduzido nos pacientes com HAP, correlacionando-se, de forma independente, ao diâmetro diastólico do VD, à PSAP e ao VAE. O *strain* global radial e longitudinal do VE foi menor nos pacientes em relação ao controle, sugerindo comprometimento precoce da função contrátil do VE entre pacientes com HAP. Esse achado reforça a hipótese de que também o VE possa estar acometido na HAP, provavelmente devido à modificação da geometria desta câmara e à interdependência ventricular.

Palavras-chave: hipertensão arterial pulmonar, *strain* bidimensional, função ventricular esquerda, função ventricular direita, esquistossomose.

ABSTRACT

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive disease characterized by elevated pulmonary vascular resistance (PVR) that leads to enlargement and dysfunction of the right ventricle (RV) and may be associated with early mortality. In Brazil, hepatoesplenic schistosomiasis is an important cause of PAH. The assessment of RV function is important in the management of patients with PAH. Echocardiography is an important tool for screening and evaluation of those patients. However, quantification of RV function is still challenging due to its complex geometry. 2D-strain is a new method for accurate assessment of contractility. **Objectives:** The aim of this study was to analyze RV function in patients with PAH by conventional echocardiography and by 2D strain, and to investigate if there was any difference related to PAH etiology. The impact of RV pressure overload on the left ventricle (LV) was also investigated. **Methodology:** This is an observational, transversal study performed from December 2010 until March 2012. A total of 37 patients with PAH and 38 healthy controls with similar ages were included. Plasma levels of brain natriuretic peptide (BNP) and functional capacity, assessed by the 6-min walk test (6MWT), were obtained. **Results:** Mean age was 46,4 years and 11 patients (69%) were females. 6MWT correlated with age and right atrial area. The main determinants of BNP were age and PVR. Longitudinal global RV strain was lower in patients (16.0 ± 4.1 x 23.1 ± 3.2 , $p < 0.001$) than in controls, even when the RV free and septal walls were analyzed separately. RV diastolic diameter, systolic pulmonary arterial pressure (SPAP) and the left atrial volume (LAV) correlated independently with global RV strain. LV global longitudinal and radial strains were reduced in patients than in controls, even when septal wall was excluded from the analysis. Global circumferential strain was similar for both groups; only septal circumferential strain was lower in patients (20.8 ± 10.3 x 25.0 ± 4.5 , $p = 0.040$). Patients with schistosomiasis were compared with patients with other etiologies of PAH. Although systolic pulmonary artery pressure (SPAP) did not differ between those two groups 75.0 [59/109] x 93.5 [71/119], $p = 0.214$), PVR was lower (1.14 [0.9/1.8] x 1.8 [1.3/3.1], $p = 0.004$) and tricuspid annular motion was higher (18.2 ± 3.3 x 15.2 ± 3.1 , $p = 0.008$) in patients with schistosomiasis. **Conclusion:** Patients with PAH had lower global RV strain than controls. RV strain correlated independently with RV diastolic diameter, SPAP and LAV. LV global longitudinal and radial strains were reduced in patients with PAH, suggesting an early impairment of LV contractility in these patients. This can lead to the hypothesis that the LV can also be involved in PAH, probably due to changes in its geometry and to ventricular interaction.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, bidimensional strain, left ventricular function, right ventricular function, schistosomiasis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a.C	antes de Cristo
AD	Átrio direito
ADF	Área diastólica final
AFI	<i>Automatic Function Imaging</i>
ALK-1	Cinase ativina- <i>like</i> tipo 1
ASE	<i>American Society of Echocardiography</i>
BMPR2	Receptor tipo 2 das proteínas ósseas morfogenéticas
BNP	Peptídeo natriurético tipo B
bpm	Batimentos por minuto
CF	Classe funcional
cm	Centímetro
col	Colaborador
cols	colaboradores
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
D	Distância
DAT	Deslocamento do anel tricúspide
DP	Derrame pericárdico
DT	Doppler tecidual
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECO	Ecocardiograma
ET	Endotelina
<i>Et al.</i>	<i>Et Alter</i>
fvW	fator de vonWillebrand
GMP	Monofostato de guanosina
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
HAPi	Hipertensão arterial pulmonar idiopática
HAP-Sch	Hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose
HC	Hospital das Clínicas
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HP	Hipertensão pulmonar
IC	Índice cardíaco

IVT	Integral velocidade-tempo
kg	Quilograma
min	minutos
ml	mililitros
ml/min/kg	mililitros / minutos / quilo
mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de mercúrio
ms	Milissegundos
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NT-proBNP	Segmento N-terminal do proBNP
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
ON	Óxido nítrico
ONS-3	Óxido nítrico sintase 3
PAD	Pressão do átrio direito
PAPm	Pressão arterial pulmonar média
PNA	Peptídeo natriurético atrial
PG	Prostaglandina
PSAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar
RNI	Relação normalizada internacional
RNM	Ressonância nuclear magnética
RT	Regurgitação tricúspide
RVP	Resistência vascular pulmonar
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SR	<i>Strain Rate</i>
TCIV	Tempo de contração isovolumétrica
TC6M	Teste de caminhada de seis minutos
TE	Tempo de ejeção
TGF	Fator transformador de crescimento
TNF	Fator de necrose tecidual
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
TVR	Teste de vasorreatividade pulmonar
TX A2	Tromboxano A2

UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
uW	Unidades Wood
V	Velocidade
VAo	Valva aórtica
VCI	Veia cava inferior
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VDVD	Via de entrada do ventrículo direito
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VSVD	Via de saída do ventrículo direito
5-HT	5-hidroxitriptamina
μm	micrômetro

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Classificação da Hipertensão Pulmonar.....	21
Tabela 2:	Parâmetros utilizados para avaliar gravidade, estabilidade e prognóstico da hipertensão arterial pulmonar.....	29
Tabela 3:	Recomendações para uso de medicamentos específicos para a hipertensão arterial pulmonar.....	51
Tabela 4:	Estimativa da pressão do átrio direito de acordo com a variação respiratória da veia cava inferior.....	73
Tabela 5:	Características demográficas e clínicas dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar e dos indivíduos saudáveis.....	89
Tabela 6:	Comparação das características ecocardiográficas do ventrículo esquerdo dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar e os indivíduos saudáveis.....	91
Tabela 7:	Comparação das características ecocardiográficas do ventrículo direito dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar e os indivíduos saudáveis.....	92
Tabela 8:	Fatores determinantes da capacidade funcional nos pacientes com hipertensão arterial pulmonar estudados.....	93
Tabela 9:	Fatores determinantes dos níveis séricos de BNP nos pacientes com hipertensão arterial pulmonar estudados.....	95
Tabela 10:	Comparação entre os 16 pacientes com HAP esquistossomótica e os 21 pacientes pertencentes ao grupo HAP não-esquistossomótica.....	97
Tabela 11:	Comparação entre as medidas do <i>strain</i> bidimensional do ventrículo direito entre pacientes com hipertensão arterial pulmonar e os indivíduos saudáveis.....	98
Tabela 12:	Determinantes do <i>strain</i> global do ventrículo direito nos pacientes com hipertensão arterial pulmonar.....	99
Tabela 13:	Comparação entre as medidas do <i>strain</i> bidimensional longitudinal do ventrículo esquerdo entre pacientes com hipertensão arterial pulmonar e os indivíduos saudáveis.....	101
Tabela 14:	Comparação entre as medidas do <i>strain</i> bidimensional radial nos segmentos do ventrículo esquerdo entre pacientes com hipertensão arterial pulmonar e os indivíduos saudáveis.....	101

Tabela 15: Comparação entre as medidas do <i>strain</i> bidimensional circunferencial nos segmentos do ventrículo esquerdo entre pacientes com hipertensão arterial pulmonar e os indivíduos saudáveis.....	102
Tabela 16: Comparação entre o <i>strain</i> bidimensional do ventrículo esquerdo entre os grupos casos e controles, excluída a parede septal.....	103

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1:	Sobrevida média de pacientes com hipertensão arterial pulmonar de acordo com a etiologia.....	27
Figura 2:	Arteriopatia hipertensiva.....	31
Figura 3:	Achados imunohistoquímicos das lesões em galho.....	33
Figura 4:	Curva de sobrevida.....	49
Figura 5:	Fluxograma do tratamento da hipertensão arterial pulmonar.....	52
Figura 6:	Diagrama do ventrículo direito.....	64
Figura 7:	Medidas do ventrículo direito.....	66
Figura 8:	Ilustrações dos planos ortogonais do ventrículo esquerdo.....	74
Figura 9:	Medida do <i>strain rate</i>	76
Figura 10:	Medida do <i>strain</i> bidimensional.....	76
Figura 11:	Análise do <i>strain</i> bidimensional longitudinal pela técnica do <i>speckle tracking</i>	79
Figura 12:	Análise do <i>strain</i> longitudinal. Imagem no formato <i>bull's eye</i>	80
Figura 13:	Correlação entre distância caminhada em seis minutos e área do átrio direito nos pacientes com hipertensão arterial pulmonar estudados.....	94
Figura 14:	Correlação entre BNP e resistência vascular pulmonar.....	95
Figura 15:	<i>Strain</i> bidimensional longitudinal do ventrículo direito.....	100
Figura 16:	<i>Strain</i> bidimensional radial do ventrículo esquerdo.....	102

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1 Hipertensão pulmonar.....	20
2.1.1 Definição	20
2.1.2 Hipertensão arterial pulmonar (Grupo I).....	22
2.2 Esquistossomose mansônica	53
2.3 O Ecocardiograma convencional na HAP	63
2.3.1 Uso do <i>strain</i> na avaliação da função contrátil	74
3 OBJETIVOS	82
3.1 Objetivo primário.....	82
3.2. Objetivos secundários.....	82
4 METODOLOGIA	83
4.1 Pacientes	83
4.1.1 Critérios de inclusão.....	83
4.1.2 Critérios de exclusão.....	83
4.2 Métodos	84
4.2.1 Avaliação clínica.....	84
4.2.2 Ecocardiograma	84
4.2.3 Análise do BNP	86
4.2.4 Teste da caminhada de seis minutos	86
4.2.5 Revisão de prontuários	87
4.3 Análise estatística	87
4.4 Considerações éticas.....	87
5 RESULTADOS	89
5.1 Características gerais da população estudada	89
5.2 Avaliação da capacidade funcional.....	93
5.3 Determinantes dos níveis séricos de BNP	94
5.4 Avaliação dos pacientes conforme a etiologia da HAP	96
5.5 Estudo da função ventricular pelo <i>strain</i> bidimensional	98
5.5.1 Análise da função do ventrículo direito.....	98
5.5.2 Análise da função do ventrículo esquerdo	100
6 DISCUSSÃO	104
6.1 Avaliação da capacidade funcional na HAP.....	104
6.2 BNP e a função ventricular direita.....	105

6.3 Função ventricular direita avaliada pelo <i>strain</i> bidimensional	105
6.4 Função ventricular esquerda avaliada pelo <i>strain</i> bidimensional	107
7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	111
8 CONCLUSÕES	112
9 PERSPECTIVAS	113
10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	114
11 ANEXOS E APÊNDICES	127

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma doença rara – responde por 4% dos casos de hipertensão pulmonar¹ – porém progressiva e cursa com elevação da resistência vascular pulmonar, insuficiência ventricular direita e morte precoce².

É definida pela presença de pressão média da artéria pulmonar acima de 25 mmHg³ e pode ser idiopática ou estar associada a outras condições clínicas ou mesmo a mutações genéticas. As diferentes etiologias compartilham, virtualmente, as mesmas características patológicas na microcirculação pulmonar¹.

No Brasil, uma causa relevante de HAP é a esquistossomose mansoni, na forma hepatoesplênica, que corresponde a 5% a 10% dos infectados. Apesar do caráter endêmico da infecção em alguns estados, a prevalência da HAP associada à esquistossomose não é plenamente conhecida, ainda que muito estudada. Os vários estudos disponíveis na literatura apresentam ampla variedade quanto aos critérios e métodos empregados para o diagnóstico^{4, 5}.

Um importante exame para triagem diagnóstica da HAP, independente da etiologia, é o ecocardiograma. O exame convencional permite estimar a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP), servindo de ponto de partida para a investigação diagnóstica. Contudo, o exame tem como limitação a avaliação adequada do ventrículo direito devido às características morfofuncionais desta câmara⁶.

Os parâmetros rotineiramente utilizados, como o Doppler tecidual e o deslocamento do anel tricúspide, bem como outras medidas, sofrem influência da pré e pós-carga ventriculares, além de fornecerem apenas uma análise regional do ventrículo direito.

Assim, novas modalidades ecocardiográficas, como o *strain*, constituem ferramentas importantes por permitirem uma análise mais acurada da função ventricular direita⁷. Esse método analisa o movimento de pequenos marcadores acústicos miocárdicos, conhecidos como *speckles*, em duas dimensões⁸. Cada marcador pode ser identificado e acompanhado por vários quadros consecutivos.

Finalmente, o *strain* representa a deformação sofrida pelo miocárdio durante o ciclo cardíaco. O método foi validado por diversos trabalhos e tem aplicação clínica crescente, sendo utilizado principalmente no estudo das cardiomiopatias hipertróficas, da doença arterial coronariana, da dissincronia cardíaca⁹⁻¹¹. Tem como vantagem o fato de ser ângulo-independente, além de permitir realizar análise da contratilidade global e regional¹².

Diversos estudos avaliando o ventrículo esquerdo através do *strain* já foram realizados. Entretanto, pouco se sabe ainda a respeito do *strain* do ventrículo direito. O método já mostrou ser de fácil execução e apresenta boa reprodutibilidade¹³.

O propósito do presente estudo é avaliar a função ventricular direita em pacientes com hipertensão arterial pulmonar, utilizando-se de vários parâmetros ecocardiográficos disponíveis, incluindo as novas tecnologias, para verificar possíveis diferenças relacionadas à etiologia. Além disso, tentou-se descrever o comportamento do ventrículo esquerdo aparentemente normal diante da disfunção ventricular direita.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Hipertensão pulmonar

Definição

A hipertensão pulmonar (HP) é uma condição hemodinâmica e patológica que pode estar presente em várias outras doenças e teve sua definição revista recentemente, sendo caracterizada por uma elevação da pressão arterial pulmonar média (PAPm) acima de 25 mmHg em repouso medida pelo cateterismo cardíaco direito³.

A hipertensão arterial pulmonar (HAP), síndrome resultante da restrição à circulação pulmonar com conseqüente aumento da resistência vascular pulmonar, é uma categoria da HP, e não sinônimo. A definição empregada é a de uma elevação da PAPm acima de 25 mmHg em repouso na presença de uma pressão capilar pulmonar inferior a 15 mmHg¹⁴.

Uma vez que a hipertensão pulmonar pode estar presente em diversos contextos patológicos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) propõe uma classificação que inclui doenças diferentes, mas que compartilham o quadro clínico e os achados patológicos na microcirculação pulmonar.

TABELA 1

Classificação da hipertensão pulmonar proposta pela Organização Mundial da Saúde

I	Hipertensão arterial pulmonar
	I. 1 idiopática
	I. 2 hereditária
	I. 2.1 receptor tipo 2 das proteínas ósseas morfogenéticas
	I. 2.2. receptor cinase ativina- <i>like</i> tipo 1, endogлина (com ou sem telangectasia hemorrágica hereditária)
	I. 2.2 desconhecida
	I. 3 induzida por drogas ou toxinas
	I. 4 associada
	I. 4.1 a doenças do tecido conjuntivo
	I. 4.2 ao vírus da imunodeficiência humana
	I. 4.3 a hipertensão porta
	I. 4.4 a cardiopatias congênitas
	I. 4.5 a esquistossomose
	I. 4.6 a anemia hemolítica crônica
	I. 5 hipertensão pulmonar persistente do recém nascido
I'	HP secundária a doença pulmonar veno-oclusiva e / ou hemangiomatose capilar pulmonar
II	HP secundária a doenças das câmaras cardíacas esquerdas:
	II. 1 Disfunção sistólica
	II. 2 Disfunção diastólica
	II. 3 Valvopatia
III	HP secundária a doenças pulmonares e/ou hipoxemia
	III. 1 Doença pulmonar obstrutiva crônica
	III. 2 Doença intersticial
	III. 3 Outras doenças pulmonares (padrões obstrutivo e restritivo)
	III. 4 Distúrbios respiratórios do sono
	III. 5 Desordens hipoventilatórias alveolares
	III. 6 Exposição crônica a altitudes elevadas
	III. 7 Anormalidades do desenvolvimento
IV	HP secundária a tromboembolia crônica
V	HP por mecanismos multifatoriais desconhecidos
	V.1 desordens hematológicas (doenças mieloproliferativas, esplenectomia).
	V.2 desordens sistêmicas (sarcoidose, histiocitose pulmonar de células de Langerhans).
	V.3 desordens metabólicas (doenças do acúmulo de glicogênio, doença de Gaucher, distúrbios tireoidianos).
	V.4 outros (obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica em diálise).

Fonte: Simonneau *et al.*, 2009, p S44. ¹⁵

2.1.1 Hipertensão arterial pulmonar (Grupo I)

A HAP é uma síndrome resultante da restrição ao fluxo sanguíneo na circulação arterial pulmonar devido, predominantemente, à proliferação celular excessiva, que promove aumento da resistência vascular pulmonar, desencadeando insuficiência ventricular direita e morte¹⁴. Inclui diferentes formas, que compartilham um mesmo cenário clínico e, virtualmente, achados patológicos semelhantes na microcirculação pulmonar.

Caracteriza-se pela presença de aumento da pressão pulmonar pré-capilar na ausência de outras causas para isso, como a doenças pulmonares.

Epidemiologia

Até pouco tempo, dispunha-se de um único registro conduzido na década de 80 pelo *National Institute of Health* (NIH) nos Estados Unidos. Recentemente, registros internacionais da França e Escócia forneceram uma estimativa do que pode ser a prevalência mínima (15 casos por milhão de habitantes) e talvez a máxima (52 hospitalizações envolvendo HP em diferentes cenários clínicos). Neste último estudo, após aplicação de procedimentos diagnósticos considerados como “padrão-áureo”, a prevalência foi de 26 casos por milhão de habitantes¹⁶.

Certamente há uma maior prevalência da doença entre os países considerados como “em desenvolvimento” uma vez que doenças comumente associadas à HAP - esquistossomose, anemia falciforme, cirrose hepática, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) - são mais frequentes nestes países. Além disso, a hipóxia é fator de risco para desenvolvimento de HAP entre os mais de 140 milhões de indivíduos que vivem a mais de 2500 metros de altitude em países da Ásia e América do Sul.

A hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPi), outrora denominada HAP primária, é uma doença rara, com maior ocorrência entre mulheres (1,7 : 1) e

incidência de aproximadamente seis casos por milhão de habitantes por ano, comprometendo principalmente indivíduos jovens. Entre as mulheres a prevalência é maior na terceira década e entre os homens na quarta década de vida.

A transmissão hereditária é descrita em aproximadamente 6% a 10% dos pacientes com HAP; em 50% a 90% destes indivíduos foi identificada a presença da mutação no gene do receptor tipo 2 das proteínas ósseas morfogenéticas (BMP-2), localizadas no músculo liso vascular. Tais mutações causam lesões vasculares apenas nos pulmões. O fenótipo não se expressa em todas as gerações, mas quando se expressa, a doença ocorre em idade mais precoce e se associa com quadros mais graves e rapidamente progressivos. O padrão de herança é autossômico dominante com penetrância incompleta.

Mutações no receptor da cinase ativina-*like* tipo 1 (ALK-1), também estão associadas a HAP em pacientes com telangiectasia hemorrágica hereditária.

As cardiopatias congênitas são relativamente comuns, e a presença de HAP é considerada um dos maiores desafios no manejo destes pacientes. O desenvolvimento de HAP e a inversão do *shunt* esquerdo-direito inicial (síndrome de Eisenmenger) ocorrem mais frequentemente quando associado ao defeito septal ventricular, ducto arterioso patente e persistência do ducto arterial.

A HAP também é uma complicação conhecida das doenças do tecido conjuntivo, especialmente da esclerose sistêmica, na qual apresenta uma prevalência de cerca de 12%. Pode estar associada também ao lúpus eritematoso sistêmico, à doença mista do tecido conjuntivo e à artrite reumatóide. Nestes pacientes, as complicações pulmonares tais como doença intersticial pulmonar e HAP são as principais causas de morte.

Em relação à infecção por HIV, a HAP é uma complicação rara, com prevalência estimada de 0,5%. O advento da terapia antiretroviral altamente ativa não diminuiu a sua ocorrência. Frente ao importante aumento da

sobrevida desses pacientes, a HAP e outras manifestações não infecciosas tem sido cada vez mais responsáveis pela morbidade associada ao HIV e pelo prognóstico adverso.

Estudos hemodinâmicos estimam uma prevalência de HAP de 2% a 6% em pacientes com cirrose hepática. O mecanismo desta associação ainda é desconhecido, entretanto, costuma estar associado à presença de hipertensão portal.

A esquistossomose também é importante causa de hipertensão pulmonar. No Brasil, onde a doença é endêmica - estima-se entre 8 a 10 milhões de indivíduos parasitados - estudos recentes mostram prevalência de HAP de 4,6%¹⁷ entre pacientes com a forma hepatoesplênica. Entretanto, quando se analisa o contexto global, a esquistossomose pode representar a principal causa de HAP no mundo¹⁸.

Apesar do crescente avanço no conhecimento da fisiopatologia e do tratamento da HAP, seu caráter progressivo e altamente debilitante se traduz em elevada mortalidade. No início da década de 80, o NIH acompanhou por sete anos 194 pacientes com HAP primária de 32 centros e descreveu não só as características clínicas, mas também a história natural da doença. Numa época em que não havia terapia específica para a HAP, o registro encontrou uma mediana de sobrevida de 2,8 anos a partir do diagnóstico, com taxas de sobrevida em um, três e cinco anos de 68%, 48% e 34%, respectivamente¹⁹.

Segundo este registro, as variáveis associadas com maior risco de óbito foram a classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA) III ou IV (sobrevida média de 31,5 meses e seis meses, respectivamente) e o fenômeno de Raynaud (11,8 meses).

Além disso, o registro mostrou que o prognóstico dos pacientes com HAPi é determinado pela integridade da função ventricular direita, sendo considerados como variáveis independentes a PAPm, a pressão de átrio direito (PAD) e o índice cardíaco (IC). Utilizando estas variáveis, chegou-se a uma equação matemática capaz de estimar a sobrevida do pacientes com HAPi.

Em 2006, Humbert e col. publicaram dados do registro francês, que embora tenha sido delineado de forma semelhante ao registro americano, incluiu não só a forma idiopática da doença, mas também todas as outras pertencentes ao grupo I da classificação da OMS. Com um total de 674 pacientes, verificou-se uma sobrevida em um ano de 88,4%, estimativa próxima à que poderia ser obtida para o mesmo grupo aplicando-se a equação do registro do NIH, mostrando que, passados mais de 15 anos do primeiro registro, mesmo num novo cenário terapêutico, a HAP ainda era diagnosticada tardiamente, tendo em vista o maior número de pacientes em classe funcional (CF) III ou IV (75% dos casos) ²⁰.

Quando esses mesmos autores avaliaram o subgrupo de casos de HAP idiopática, hereditária e associada a anorexígenos (n = 354), a sobrevida observada para os casos incidentes foi de 85,7%, 69,6% e 54,9% em um, três e cinco anos, respectivamente. Entre os prevalentes, a sobrevida estimada para o mesmo período foi de 82,9%, 67,1% e 58,2% ²¹.

Thenappan e cols estudaram a sobrevida de 576 pacientes com HAP, entre março de 2004 e agosto de 2007. Destes, 282 foram alocados em um subgrupo que incluiu a HAPi, a forma hereditária e a associada a anorexígenos, de forma a obter um grupo semelhante ao estudado pelo registro do NIH. A média de idade desta amostra foi de 48 ± 14 anos, com predominância do sexo feminino (77%), dados semelhantes aos demais estudos. Também aqui a maioria dos pacientes encontrava-se em classe funcional NYHA III ou IV. Após um período médio de acompanhamento 3,9 anos, a sobrevida em um, três e cinco anos foi de 86, 69 e 61%, respectivamente ²².

Em relação ao subgrupo avaliado, as características demográficas em muito se assemelham àquelas descritas pelo registro do NIH. Desta maneira, verificou-se após 4,9 anos de seguimento, sobrevida de 91, 75 e 65% em um, três e cinco anos, respectivamente – superior à sobrevida do grupo de casos de HAP associada a doenças do tecido conjuntivo, cardiopatias congênitas, hipertensão porta e HIV.

Quando a equação de estimativa de sobrevida proposta pelo registro do NIH foi aplicada ao subgrupo, os valores encontrados foram significativamente inferiores aos encontrados no estudo de Thenappan. Por isso, o grupo sugere uma nova equação para estimar a sobrevida, também baseada nos dados hemodinâmicos²².

Pacientes pertencentes ao subgrupo que tiveram seu diagnóstico realizado após 2002 apresentaram melhor sobrevida em relação àqueles cujo diagnóstico deu-se antes daquele ano, quando a primeira terapia específica para HAP foi autorizada em território norte-americano, confirmando o impacto do tratamento específico da HAP²².

Esses estudos descrevem um mesmo perfil de pacientes com pior prognóstico: em todos a classe funcional avançada, a menor tolerância ao esforço (determinada pelo teste da caminhada de seis minutos ou teste cardiopulmonar) e o maior comprometimento hemodinâmico foram determinantes independentes de pior sobrevida.

É importante ressaltar que, apesar do crescente conhecimento sobre a HAP, sua história natural e tratamento, os pacientes são ainda diagnosticados numa fase muito avançada da doença, onde predominam sintomas limitantes (classe funcional III ou IV da NYHA), reduzindo em muito as possibilidades terapêuticas, trazendo importante impacto na sobrevida.

Pouco se conhece sobre a realidade da HAP em nosso país. Entretanto, em um centro de referência de São Paulo estimou-se em 30% dos pacientes a proporção de pacientes hipertensos pulmonares que tinham a esquistossomose como causa da doença²³. Assim, Fernandes e col. acompanharam por quatro anos 95 pacientes com HAP associada à esquistossomose (HAP-Sch) e 54 com a forma idiopática da doença (HAPi), estando a maioria destes em tratamento específico para HAP. Em relação à sobrevida, foram encontrados valores superiores aos previamente estimados através da equação do registro do NIH para um, dois e três anos (95,1%, 95,1% e 85,9% para HAP-Sch e 95%, 86% e 82% para HAPi)⁴.

Apesar dos autores terem encontrado um melhor perfil hemodinâmico nos pacientes pertencentes ao grupo HAP-Sch, essa etiologia, por si só, não parece ter impacto significativo na sobrevida. Também o curso clínico mostrou-se melhor neste grupo, ainda que comparado com pacientes sob terapia específica para HAP⁴.

História natural

Mesmo com o crescente avanço no tratamento medicamentoso da HAP, sua mortalidade permanece elevada. Diversos estudos clínicos têm apontado alguns parâmetros capazes de auxiliar no reconhecimento daqueles pacientes com melhor ou pior prognóstico.

A etiologia da HAP tem papel importante no prognóstico da doença. A esclerose sistêmica como doença de base está associada a índices de sobrevida piores que a HAPi (menor que 40% em dois anos sem tratamento)²⁴. Por outro lado, a cardiopatia congênita como causa da HAP apresenta taxas de sobrevida semelhantes^{25, 26} ou melhores que a HAPi²⁷ (figura 1).

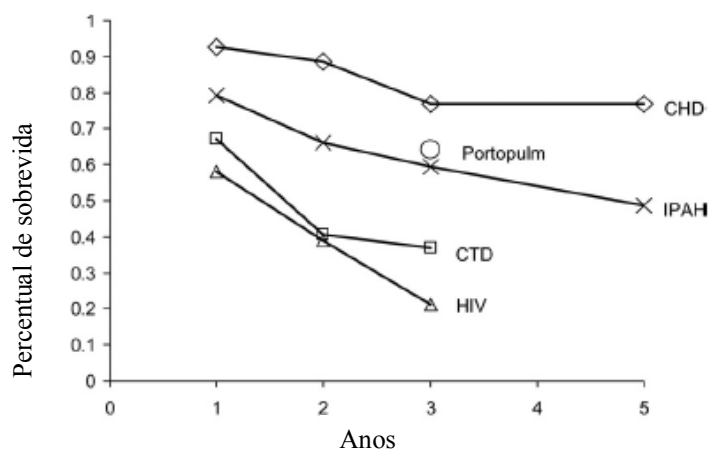


FIGURA 1 - Sobrevida média de pacientes com hipertensão arterial pulmonar de acordo com a etiologia¹⁴. CHD: cardiopatias congênitas; CTD: doenças do tecido conjuntivo; HIV: vírus da imunodeficiência humana; IPAH: hipertensão arterial pulmonar idiopática; Portopulm: hipertensão portopulmonar.

Fonte: McLaughlin *et al.*, 2009. P 1583.

O grau de dispnéia, segundo a classe funcional de apresentação do paciente, é um forte fator preditor de sobrevida. Conforme previamente descrito, o registro do NIH demonstrou uma sobrevida de seis meses para CF-IV; dois anos e meio para CF-III e seis anos para CF-I e II¹⁹.

Clinicamente, além da CF, a velocidade de progressão da doença e a presença de síncope também estão associadas a um pior desfecho.

Outros parâmetros podem ser obtidos através de exames complementares. A presença de derrame pericárdico ao ecocardiograma, bem como o índice de performance miocárdica e a área indexada do átrio direito (AD) são medidas com valor prognóstico já estabelecido²⁸⁻³⁰.

O registro do NIH identificou três variáveis hemodinâmicas, obtidas pelo cateterismo cardíaco direito, associadas à sobrevida: PAD média, IC e PAPm¹⁹, ainda que esta última possa diminuir à medida que a função do VD deteriora. A presença de uma resposta vasodilatadora no teste de reatividade pulmonar identifica os pacientes com melhor prognóstico (95% em cinco anos)^{31, 32}.

A tolerância ao exercício, avaliada através da distância percorrida no teste da caminhada de seis minutos (TC6M), identifica os pacientes com melhor prognóstico e por esse motivo foi e tem sido adotada nos diversos estudos clínicos como ferramenta para avaliar resposta ao tratamento. Uma distância percorrida menor que 332 m³³ e uma queda da saturação de oxigênio maior que 10% indicam pior prognóstico³⁴.

No teste de exercício cardiopulmonar, um pico de consumo de oxigênio menor que 10.4 ml/kg/min e a falha em alcançar uma pressão arterial sistêmica de 120 mmHg associam-se a menor sobrevida³⁵.

Há ainda alguns marcadores séricos que auxiliam na identificação de pacientes com prognóstico limitado, bem como no acompanhamento dos mesmos. O peptídeo natriurético cerebral (BNP) e a sua fração NT-proBNP (segmento N-terminal do precursor pro-BNP) constituem fatores prognósticos à avaliação

inicial dos pacientes, uma vez que refletem a disfunção do VD, podendo ser utilizados como ferramentas de acompanhamento do tratamento, uma vez que seus níveis plasmáticos permanecem elevados nos pacientes com resposta terapêutica inadequada, o que ressalta seu papel como indicador prognóstico³⁶⁻³⁸. Nagaya *et al*³⁹ estabeleceram o ponto de corte de BNP de 150 pg/ml.

TABELA 2

Parâmetros utilizados para avaliar gravidade, estabilidade e prognóstico da hipertensão arterial pulmonar

Prognóstico bom	Parâmetros	Prognóstico ruim
Não	Evidência de insuficiência de VD	Sim
Lenta	Progressão dos sintomas	Não
Não	Síncope	Sim
I, II	CF-OMS	III, IV
>500 m	TC6M	< 300 m
>15 mL/min/kg	Pico de consumo de O ₂ no TCP	<12 mL/min/kg
Normais/próximo ao normal	Níveis de BNP	Elevados/em ascensão
Ausência de DP	Achados ecocardiográficos	Presença de DP
DAT > 2.0 cm		DAT < 1.5 cm
PAD < 08 mmHg	Dados hemodinâmicos	PAD > 15 mmHg
IC ≥ 2.5 L/min/m ²		IC ≤ 2.0 L/min/m ²

BNP: peptídeo natriurético cerebral; CF: classe funcional segundo a OMS; DP: derrame pericárdico; IC: índice cardíaco; PAD: pressão de átrio direito; TCP: teste cardiopulmonar DAT: deslocamento do anel tricúspide³, VD: ventrículo direito.

Fonte: Galié *et al.*, 2009, p 2509.

É importante ressaltar que nenhum parâmetro deve ser utilizado isoladamente como indicador de sobrevida na avaliação e acompanhamento dos pacientes.

Fisiopatologia

O evento inicial que desencadeia as alterações patológicas é ainda desconhecido, mas sabe-se que a HAP tem etiopatogenia multifatorial³. Romberg, em 1801 fez o primeiro relato de esclerose da artéria pulmonar; a primeira descrição sistemática da anatomia da doença foi feita por Brenner em 1935⁴⁰. Em 1951, David Dresdale descreveu os achados hemodinâmicos em

pacientes com HP sem etiologia evidente, citando pela primeira vez o nome HP primária, que posteriormente, passou a ser denominada HAP⁴¹.

Entretanto, a descrição mais completa dos achados histopatológicos da HAP, feita por Wagenvoort e Wagenvoort, só se tornou amplamente conhecida a partir de sua publicação em 1970⁴². Avaliando 156 pacientes com diagnóstico de HP de diferentes etiologias (tromboembolismo crônico, hipertensão venosa pulmonar, doença veno-oclusiva pulmonar, sarcoidose, esquistossomose), os autores demonstraram diferenças morfológicas e morfométricas entre as diferentes causas de HP. As características anátomo-patológicas descritas como as da HP primária vasoconstritiva foram a hipertrofia da camada média, fibrose da íntima (de padrão concêntrico, laminar – diferente da HP secundária a tromboembolia crônica, por exemplo), lesões arteriolas aneurismáticas e plexiformes. Necrose vascular fibrinóide da camada média e arterite também foram encontradas.

Em maior ou menor grau, essas lesões estavam presentes na esquistossomose pulmonar, nas cardiopatias congênitas e nas formas consideradas primárias de HP. Vale ressaltar que, na cardiopatia congênita, os achados variaram com a idade dos pacientes à época, sugerindo-se que a hipertrofia da média seja uma lesão mais precoce que, com o passar dos anos, é sobrepujada pela fibrose intimal e lesões plexiformes.

Os autores concluíram, a partir dessa observação, que a vasoconstricção possa ser o mecanismo responsável pelo desenvolvimento da HAP, um vez que ela leva a um aumento da espessura da musculatura da camada média.

A patogênese do aumento da resistência vascular pré-capilar é descrita como a combinação de vasoconstricção, remodelamento arterial e trombose *in situ*.

O avanço da biologia vascular tornou possível saber que anormalidades na função endotelial têm sido apontadas como contribuintes para o desenvolvimento da HAP. A célula endotelial regula o tônus do músculo liso

vascular, mantendo este em estado de relaxamento quando a mesma encontra-se íntegra.

- Características patológicas

Arteriopatia pulmonar hipertensiva

A arteriopatia pulmonar hipertensiva constitui a alteração vascular mais comum na HAP, podendo estar presente em 85% dos casos. Ela caracteriza-se por hipertrofia da camada média das artérias e arteríolas, muitas vezes associada a outras alterações vasculares. Além disso, ocorre muscularização de artérias previamente não musculares localizadas na porção distal do leito arterial pulmonar. Há ainda o desenvolvimento de uma neointima, marcador da forma grave da HP, além da formação de camada de miofibroblastos e matriz extracelular entre o endotélio e a lâmina elástica interna do vaso^{43, 44}. O mecanismo que deflagra a migração dos fibroblastos ainda é desconhecido, mas parece haver uma supra-regulação de metaloproteinases da matriz. A figura 2 ilustra esta descrição.

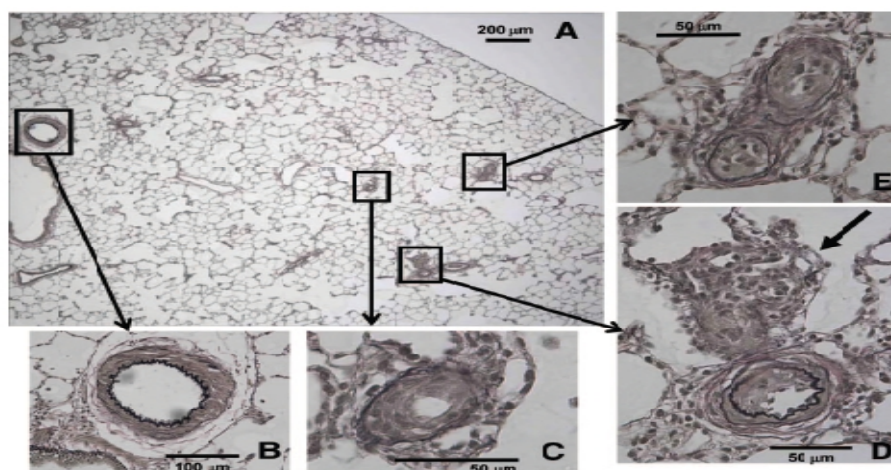


FIGURA 2 - Arteriopatia hipertensiva. (A): fotomicrografia dos diferentes tipos de lesões vasculares pulmonares. (B): espessamento da camada média; (C): lesão neointimal laminar concêntrica; (D): lesão plexiforme; (E): suboclusão de duas pequenas artérias pulmonares por proliferação neointimal concêntrica⁴⁴.

Fonte: Abe *et al.*, 2010, p 2748.

Concomitantemente, ocorre um aumento da *vasa vasorum* à medida que o vaso se hipertrofia, o que talvez contribua para a migração de células progenitoras, que irão se diferenciar em células musculares.

A hipertrofia isolada da camada média é rara e, quando presente representa um estágio inicial da doença. A proliferação da íntima pode ser uma fibrose concêntrica laminar, uma fibrose excêntrica ou uma fibrose não-laminar da íntima. A frequência desses achados difere caso a caso e dentro de regiões do mesmo pulmão no mesmo paciente.

A proliferação desorganizada de células endoteliais determina a formação das lesões plexiformes. A natureza fundamental destas lesões permanece um mistério. O estímulo inicial para seu desenvolvimento também é desconhecido, mas sabe-se que a hipóxia, o estresse parietal, inflamação, ação de drogas ou toxinas podem desencadear o processo na vigência de uma suscetibilidade genética.

Essas lesões ocorrem em artérias com diâmetro inferior a 300 μm que se situam em bifurcações, pré-acinares ou intra-acinares⁴⁵. Morfologicamente, essa lesão representa um plexo de canais (*slit-like channels*) cobertos por células endoteliais e miofibroblastos⁴⁶. São descritos dois tipos de lesões plexiformes⁴⁴:

- lesão “em galho”

Compõem-se de células endoteliais cobertas por fator de Von Willebrand (fvW) e que apresentam receptor tipo 2 para fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)⁴⁴, estendendo-se da parede do vaso ao lúmen. Essas células também podem estar dispostas como um broto que protrunde para a luz do vaso, também cobertos por uma camada de células endoteliais. Essa forma pode ser o estágio inicial da lesão plexiforme⁴⁷ (figura 3).

- lesão aneurismática

Estende-se para fora da luz, em direção ao parênquima pulmonar. Em corte histológico longitudinal observa-se um grupo de células projetando-se para fora do vaso através de uma janela, formando um aneurisma. Estas células mostram-se positivas para actina- α de músculo liso e VEGF (figura 3).

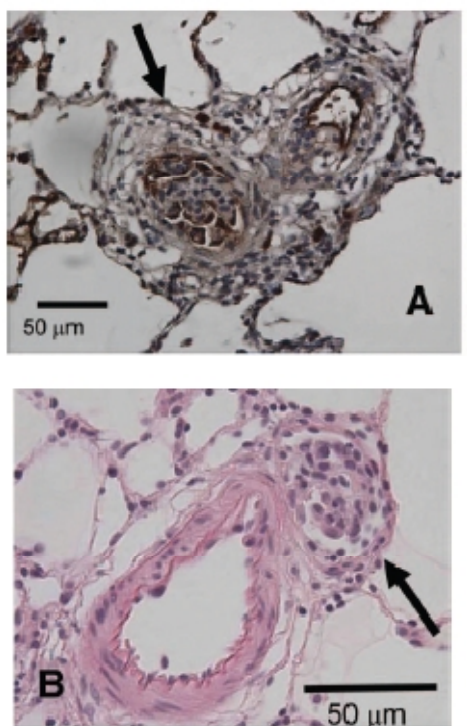


FIGURA 3 - Achados imunohistoquímicos das lesões em galho.
 (A): um dos ramos arterial pulmonar está subocluído por canais unidos pelo fWV (seta). (B):
 corte seccional de uma lesão aneurismática adjacente à artéria (seta).⁴⁴
 Fonte: Abe *et al.*, 2010, p 2751.

As pequenas artérias exibem ainda proliferação intimal e fibrose laminar concêntrica da íntima, mesmo na ausência das lesões plexiformes, causando estreitamento do vaso.

Existe um intenso infiltrado inflamatório composto por macrófagos, linfócitos T e B e células dendríticas, além de células precursoras mesenquimais ou endoteliais⁴⁶. Mecanismos inflamatórios podem ter papel importante em vários tipos de HP. Foi observado que pacientes com lúpus eritematoso sistêmico apresentam melhora com o tratamento imunossupressor⁴⁸.

Há evidências também de auto-anticorpos circulantes em pacientes com HAP, como anticorpo anti-nuclear, além de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas IL-1, IL-6, quimocinas RANTES e fractalina⁴³. Fatores de crescimento também estão envolvidos na angiogênese. Mutações em genes reguladores de fatores de crescimento, como fator de crescimento tumoral β , permitiriam a expansão clonal de células endoteliais.

A inflamação altera a reatividade pulmonar, contribuindo para o remodelamento e a trombose *in situ*.

Arteriopatia trombótica pulmonar

Trombose *in situ* pode ser desencadeada ou agravada por anormalidades na cascata de coagulação, nas células endoteliais ou nas plaquetas. Coagulação intravascular ocorre continuamente na HAP, podendo ser comprovada pelos elevados níveis plasmáticos de fibrinopeptídeos A e de produtos da degradação da fibrina (D-dímero). Somam-se a essas alterações a desregulação da função fibrinolítica e procoagulante do endotélio, demonstrada pelos altos níveis séricos do fvW e do inibidor de ativação do plasminogênio tipo 1. O estresse parietal e a lesão vascular geram uma superfície trombogênica, favorecendo todo o processo de trombose. Os achados de lesões trombóticas ocorrem em um terço dos pacientes com HAPi.

- Mecanismos moleculares

A vasoconstrição é considerada resultante da desregulação da função e expressão de canais de potássio, bem como da disfunção endotelial, havendo um desequilíbrio entre os agentes vasodilatadores (óxido nítrico, prostaciclina) e vasoconstritores (endotelina) produzidos ou liberados pelo endotélio vascular, com predomínio dos últimos. Esses agentes promovem não só a vasoconstrição, mas também a proliferação celular e o remodelamento vascular.

Mediadores vasculares

A – Prostaglandinas

O tecido pulmonar é capaz de produzir, metabolizar e liberar inúmeras prostaglandinas, que participam da regulação da resistência vascular pulmonar.

As prostaglandinas (PG) I₂ e E₂ são vasodilatadores pulmonares ativos e a PGF₂ e a PGA₂ são vasoconstrictores.

As células endoteliais pulmonares têm abundância de prostaciclina-sintase, sendo a PGI₂ um potente vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária⁴⁹. Ela inibe a proliferação de células musculares lisas do vaso⁵⁰. Sua síntese encontra-se diminuída em pacientes com HAP e as células do endotélio pulmonar exibem expressão reduzida da prostaciclina-sintase⁵¹.

Além disso, a terapia com prostaciclina mostrou-se benéfica em termos de melhora hemodinâmica, clínica e de sobrevida nestes pacientes⁴³.

B - Óxido nítrico

O óxido nítrico (ON) tem ação biológica similar à da PGI₂, com ação mediada pelo monofosfato cíclico de guanosina (GMP-cíclico). A inibição da quebra do monofosfato pela fosfodiesterase-5 constitui a base da terapêutica com os inibidores da fosfodiesterase – 5 como sildenafil e tadalafila, drogas eficazes na redução mortalidade e sintomas da HAP.

Há uma redução na expressão da enzima ON-sintase^{52]} (particularmente a ONS-3), principalmente naqueles pacientes com alterações histopatológicas importantes (lesões plexiformes)⁵⁰.

A ON-sintase endotelial presente no endotélio pulmonar normal é a responsável pela liberação do ON para controle do tônus vascular. Sua liberação ocorre em resposta a diversos estímulos fisiológicos e, além de efeitos hemodinâmicos diretos, ele confere uma propriedade antitrombótica à superfície endotelial, inibe o crescimento de células do músculo liso vascular e participa do processo de regeneração em resposta a traumas.

C - Peptídeo intestinal vasoativo

O peptídeo intestinal vasoativo (VIP) é um neuropeptídeo que age como neurotransmissor e também como vasodilatador sistêmico e pulmonar⁴³. Ele inibe a proliferação das células musculares lisas e reduz a agregação plaquetária através da ação em dois receptores, presentes na vasculatura pulmonar. Também tem ação anti-inflamatória e anti-apoptótica⁵⁰. Existem estudos comprovando o benefício do seu uso por via inalatória aumentando a tolerância ao exercício e a hemodinâmica pulmonar⁵⁰.

D - Peptídeo natriurético atrial

O peptídeo natriurético atrial (PNA) pertence à família dos peptídeos natriuréticos. Esse hormônio é liberado pelo coração e tem potente ação diurética, vasodilatadora e antiproliferativa. Na circulação pulmonar o PNA parece ser modulador da resistência e do remodelamento vascular⁵⁰. A síntese de endotelina e a expressão do seu receptor são inibidas pelo peptídeo natriurético.

E - Endotelina

A endotelina (ET) é um peptídeo mitogênico e vasoconstritor que participa da regulação do tônus vascular pulmonar, presente nas células endoteliais,

musculares lisas e cardiomiócitos. Também estimula a produção de fatores de crescimento e potencializa o efeito de outras citocinas.

A ET possui três isoformas (ET-1, 2 e 3) e exerce seus efeitos através de dois receptores, ET-A e ET-B. Os primeiros estão presentes nas camadas médias do músculo liso vascular e quando ativados induzem proliferação celular e vasoconstrição cálcio-mediadas⁴³. A ação mitogênica pode ser mediada por ambos os receptores, variando de acordo com a localização dos mesmos: receptores ET-A presentes em células da artéria pulmonar principal ou ambos receptores presentes em artérias de resistência.

Os receptores ET-B encontram-se nas células endoteliais, em macrófagos e em algumas células de músculo liso vascular. A ativação destas células promove a liberação de ON e PGI₂, e evita a apoptose. Normalmente, há um equilíbrio entre a produção e a depuração, mediadas pelo ET-B, desde que haja baixo nível de endotelina circulante.

Em estados patológicos, há uma supregulação dos receptores ET-B do músculo vascular, onde atuam de modo semelhante aos receptores ET-A, amplificando os efeitos vasoconstritores e mitogênicos da ET⁵³.

F - Serotonina

Também conhecida como 5-hidroxitriptamina (5-HT), a serotonina é produzida pelas células enterocromafins intestinais e corpos neuroepiteliais pulmonares e armazenadas nas plaquetas⁴³. Níveis elevados de serotonina são encontrados em pacientes com HAPi e com as formas associadas da HAP.

Níveis séricos elevados de serotonina estão presentes em pacientes com HAP^{43, 50}, mesmo após transplante de pulmão⁵⁴. O transportador de serotonina faz a captação da serotonina da circulação pulmonar e atua como mediador da proliferação de células musculares lisas pulmonares⁵⁰. Em situações de

hipóxia prolongada, há aumento da expressão desses receptores e o uso de inibidores seletivos de serotonina amenizam a HAP induzida pela hipóxia⁵⁰.

Descreve-se também uma maior expressão e atividade da serotonina em plaquetas e nos pulmões de pacientes com HAP⁵⁰, além de uma maior susceptibilidade das células musculares lisas ao crescimento induzido pela serotonina⁵⁵.

Acredita-se que a serotonina seja a desencadeadora da HAP associada a inibidores de apetite. Os anorexígenos aminorex e fenfluramina, sabidamente associados à HAP, produzem uma maior liberação plaquetária de serotonina e inibem a monoamino-oxidase, resultando em aumento dos níveis séricos da serotonina.

Evidências sobre o papel desempenhado pela serotonina foram fornecidas por Eddahibi e cols, quando através de inibição do gene da 5-HT em ratos demonstraram efeitos menores da hipóxia em relação aos controles⁵⁴.

Entretanto, os mecanismos que explicam a maior expressão do 5-HTT ainda não estão completamente esclarecidos.

G - Tromboxano A2

Assim como a prostaciclina, o tromboxano A2 (TXA2) é derivado do ácido aracdônico, embora possua ação contrária àquela, pois promove vasoconstrição pulmonar e estimula a agregação plaquetária^{43, 50}.

Níveis urinários elevados de seus metabólitos são encontrados em pacientes com HAPi e nas formas associadas da HAP. Drogas inibidoras da tromboxano-sintase foram capazes de atenuar a vasoconstrição em estudos animais, bem como aumentar a resposta vasodilatadora à acetilcolina⁵⁰.

H - Angiotensina II

Peptídeo gerado no pulmão através da ação da enzima conversora de angiotensina (ECA) sobre a angiotensina I. Essa enzima apresenta expressão aumentada em lesões plexiformes e intimais avançadas⁵⁰.

Além de ser um potente vasoconstritor pulmonar, a angiotensina II também estimula a proliferação celular, a síntese de proteínas da matriz extracelular e a migração de células de músculo liso, contribuindo para o remodelamento vascular.

Apesar de estudos em animais terem demonstrado atraso na formação da neoíntima, o papel da ECA na HAP ainda permanece desconhecido⁵⁰.

O aumento local da ECA no ventrículo direito parece associar-se à hipertrofia desta câmara. Por outro lado, ratos com HAP grave tratados com inibidores da ECA tiveram a formação da neoíntima tardiamente⁵⁰.

I - Canais de potássio

A hipóxia inibe um ou vários canais de potássio voltagens-dependentes das células musculares lisas das artérias pulmonares de resistência. O resultado é uma despolarização da membrana, com abertura dos canais de cálcio voltagens-dependentes, aumentando a concentração deste íon no citoplasma, deflagrando constrição do vaso⁴³. Esse processo contribui também para a proliferação celular.

Nos pacientes com HAP há uma menor regulação do canal de potássio Kv1.5 das células musculares lisas das artérias pulmonares⁵⁶. Ainda não está claro se essa deficiência é geneticamente mediada ou adquirida; sabe-se, entretanto, que inibidores de apetite como aminorex e dexfenfluraminas (derivado da fenfluramina) inibem diretamente os canais Kv1.5 e Kv 2.1^{43, 57}.

Características clínicas

Dados do *National Institute of Health* obtidos entre 1981 e 1987 indicam que a maioria dos casos de HAP ocorre no sexo feminino (63%), com idade média de 36 ± 15 anos no momento do diagnóstico¹⁹.

Os sintomas iniciais comuns são dispnéia (80%), fadiga (19%), síncope ou pré-síncope (13%) e fenômeno de Raynaud (10%). Outros sintomas descritos são angina e distensão abdominal.

Os achados físicos incluem abaulamento paraesternal à esquerda, acentuação do componente pulmonar da segunda bulha cardíaca (P2), sopro sistólico de regurgitação tricúspide e / ou sopro diastólico de regurgitação pulmonar, terceira bulha do ventrículo direito. Distensão venosa jugular, hepatomegalia, ascite e edema de membros inferiores estão presentes nos casos mais graves. A ausculta pulmonar habitualmente é pouco alterada⁵⁸.

Quanto à avaliação do grau de dispnéia, a OMS adaptou a escala utilizada pela *New York Heart Association* na insuficiência cardíaca e recomenda como classe funcional³:

Classe I – sem limitação da atividade física.

Classe II – ligeira limitação da atividade física (dispnéia ou fadiga excessivas, dor no peito ou síncope), sente-se bem em repouso.

Classe III – limitação acentuada da atividade física, sente-se bem em repouso. Atividades menores que as comuns causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor no peito ou síncope.

Classe IV – incapacidade de realizar qualquer atividade física sem sintomas. Sinais de insuficiência ventricular direita, sintomas mesmo em repouso.

A evolução clínica pode ser muito variável. No entanto, com o surgimento de insuficiência ventricular direita, manifestada pela piora dos sintomas e pela congestão venosa sistêmica, a sobrevida do paciente em geral é limitada a um período de cerca de seis meses.

A causa mais comum de morte em pacientes com HAP primária no registro do NIH foi a insuficiência cardíaca direita progressiva (47%). A morte súbita cardíaca limitava-se aos pacientes que se enquadravam na classe IV da NYHA, o que sugere ser uma manifestação do estágio final da doença. O restante dos pacientes morreu em decorrência de outra complicação clínica, como pneumonia ou sangramento.

Houve um crescente o avanço no tratamento medicamentoso da HAP nas últimas décadas; terapias específicas tendo como alvo a via da prostaciclina, do óxido nítrico ou da endotelina causaram modificações no curso clínico da doença.

Tratamento

O tratamento da HAP tem como objetivos principais melhorar sintomas, capacidade funcional e retardar a progressão da doença, com redução das hospitalizações e melhora da sobrevida. Entretanto, poucos estudos controlados puderam comprovar este benefício devido à curta duração e ao pequeno número de pacientes incluídos¹⁴.

• Medidas gerais

O diagnóstico de hipertensão pulmonar não implica necessariamente incapacidade total dos pacientes. No entanto, a atividade física pode elevar ainda mais a pressão na artéria pulmonar. Adicionalmente, as atividades isométricas (levantamento de pesos ou subir escadas) podem estar associadas a eventos sincopais, não estando, portanto, recomendadas. Desta forma, os pacientes devem ser encorajados a praticar atividades aeróbicas de baixa intensidade, como a caminhada⁵⁸.

Mereles *et al* mostraram que após quinze semanas de treinamento físico e respiratório de baixa intensidade ocorre aumento da distância percorrida no

teste da caminhada, melhora da qualidade de vida e classe funcional, além do consumo de oxigênio⁵⁹.

Suplementação de oxigênio pode ser necessária durante viagens aéreas no caso de pacientes com saturação basal inferior a 92%¹⁴. A exposição a altitudes elevadas pode agravar a hipóxia, sendo mal tolerada.

Dietas com restrição de sódio devem ser seguidas especialmente pelos pacientes com disfunção de VD, a fim de manter um controle volêmico rigoroso.

Os pacientes devem, ainda, ser imunizados contra influenza e pneumococo.

As alterações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez podem potencialmente agravar a doença e resultar na morte da gestante / parturiente e / ou da criança. Algumas séries descrevem mortalidade materna de 30% a 50%⁶⁰. Além do aumento do volume sanguíneo circulante e do consumo de oxigênio, os quais elevam o trabalho ventricular direito, fatores pró-coagulantes circulantes e o risco de tromboembolismo pulmonar decorrente de trombose de fluído amniótico ou venosa profunda constituem preocupações adicionais. Podem ocorrer, também, síncope e parada cardíaca durante o trabalho de parto e no parto, além da síndrome de colapso circulatório pós-parto. Por essas razões, recomenda-se evitar a gestação e, quando ela ocorrer, interrompê-la precocemente, quando possível^{3, 61}.

• Tratamento medicamentoso

Terapia de suporte⁵⁸

A digoxina pode exercer um efeito hemodinâmico favorável quando administrada agudamente a pacientes com insuficiência ventricular direita, débito cardíaco baixo e arritmias atriais, pois além de promover um aumento no débito cardíaco de repouso, ela reduz a norepinefrina circulante.

Os diuréticos são indicados para o manejo da volemia e alívio dos sintomas relacionados a congestão venosa sistêmica. Pacientes em uso destes medicamentos devem ter a função renal e os níveis de eletrólitos monitorados.

A vasoconstrição pulmonar hipóxica pode contribuir para a progressão da doença vascular pulmonar, sendo orientado o uso de oxigênio suplementar de baixo fluxo no caso da presença de saturação periférica de oxigênio inferior a 90%.

A terapia anticoagulante oral está recomendada para pacientes portadores de HAPi, HAP hereditária e associada a anorexígenos, uma vez que foi observado aumento da sobrevida nestes pacientes^{62, 63}. Em revisão retrospectiva de pacientes com HP primária monitorados ao longo de um período de 15 anos na *Mayo Clinic*, nos Estados Unidos, verificou-se que pacientes que receberam varfarina no curso de seu tratamento obtiveram melhora da sobrevida quando comparados com aqueles que não a receberam (média de sobrevida em um ano e três anos de 91% e 47% contra 62% e 31%, respectivamente, entre os não anticoagulados).

A recomendação atual é a de que a varfarina deva ser utilizada em doses suficientes para atingir uma relação normalizada internacional (RNI) entre 2,0 e 3,0³.

Nas formas associadas de HAP, não há, ainda, comprovação do benefício da anticoagulação.

Terapia específica

A - Bloqueadores de canais de cálcio

Entre 10 a 20% dos pacientes se beneficiam com o uso de drogas bloqueadoras de canais de cálcio, identificados durante as provas de reatividade vascular pulmonar. Define-se como teste de vasorreatividade

pulmonar (TVR) positivo quando ocorre uma redução da PAPm maior que 10 mmHg, alcançando valores inferiores a 40 mmHg, sem queda do débito cardíaco. No TVR recomenda-se o uso do óxido nítrico inalatório devido à sua ação seletiva e de duração rápida sobre a circulação arterial pulmonar. Adenosina pode ser também utilizada, embora com um potencial maior de efeitos adversos. Estão contra-indicadas para o TVR drogas que produzam vasodilatação arterial sistêmica como o nitroprussiato de sódio, bloqueadores de canal de cálcio e nitratos¹⁴.

O tratamento dos pacientes com TVR pulmonar positiva (portadores das formas idiopática, hereditária ou associada a anorexígenos) pode ser iniciado com um dos bloqueadores de canal de cálcio nifedipina, diltiazem ou anlodipina, devendo a escolha ser guiada pela frequência cardíaca basal do paciente. As doses diárias de antagonistas do cálcio necessárias para redução da pressão pulmonar são usualmente superiores às empregadas no tratamento de outras doenças³.

O objetivo do tratamento é alcançar e manter a CF do paciente em I ou II. Cerca de apenas 10% destes pacientes mantêm resposta terapêutica sustentada a esta classe de drogas; caso isto não ocorra, o tratamento deve ser modificado, empregando-se uma das drogas vasodilatadoras específicas pulmonares^{3, 14}.

B- Prostanóides

A redução da expressão da prostaciclina-sintase seguida pela produção ineficiente de prostaciclina está bem demonstrada na HAP. Por muito tempo o uso de prostanóides foi a base do tratamento específico da HAP^{3, 14}. Parte importante de sua ação está associada com o remodelamento do leito vascular pulmonar e conseqüente redução da lesão celular e da hipercoagulabilidade. Há três formas disponíveis comercialmente:

- *Epoprostenol* (prostaciclina intravenosa): apresenta uma meia vida curta, necessitando de infusão contínua através de bomba de infusão e cateter

venoso de longa permanência. Vários estudos têm demonstrado a eficácia do epoprostenol em melhorar a classe funcional e prolongar a vida dos pacientes com HAP^{64, 65}. A melhora da classe funcional, da tolerância ao esforço e da hemodinâmica também foi demonstrada nas formas associadas de HAP⁶⁶⁻⁷⁰. Entretanto, a droga está longe de ser a ideal, devido aos seus vários e frequentes efeitos colaterais, tais como dor mandibular, cefaléia, diarreia, dor muscular, artralgia, rubor cutâneo e náuseas. Complicações mais graves como infecção, mau funcionamento do sistema, trombose do cateter e embolia paradoxal podem ocorrer e ser causa de óbito. A interrupção abrupta da medicação deve ser evitada pelo risco de crise de HP grave, com piora dos sintomas e possibilidade de óbito. Outro inconveniente é seu alto preço.

- *Treprostinil*: é um análogo estável da prostaciclina, que pode ser administrado por infusão subcutânea contínua. Promove melhora da classe funcional e da tolerância ao exercício, avaliada através do TC6M⁷¹. A dor no local da administração, presente em até 85% dos casos, pode ser fator limitante para o seu uso¹⁴. Pode ser administrado também por via intravenosa, porém parece haver maior risco de sepse associada a cateter venoso central com esta droga do que com epoprostenol, devendo seu uso ser restrito a centros com experiência no manuseio do medicamento¹⁴. Preparações para uso inalatório e oral estão atualmente em estudo.

- *Iloprost inalatório*: é também um similar da prostaciclina, ativo para uso inalatório. Apresenta como limitação o fato de ter meia vida muito curta, sendo necessárias seis a doze inalações diárias. Apesar de alguns estudos mostrarem os benefícios do seu uso em pacientes com HAP através do aumento da distância percorrida no TC6M e melhora da classe funcional, sua eficácia a longo prazo não está bem estabelecida⁷².

C - Inibidores da endotelina

Apesar da ET ter seu papel na patogênese da HAP bem definido, ainda não está bem estabelecido se a elevação de seus níveis plasmáticos é causa ou consequência da HAP.

A inibição da endotelina se dá através do antagonismo dos seus receptores e tem ações antiproliferativa e anti-inflamatória, além de promover vasodilatação seletiva do leito vascular, com conseqüente diminuição da pressão arterial pulmonar. Existem no mercado alguns produtos disponíveis com essa função.

Diversos ensaios clínicos controlados demonstraram o benefício do uso dos antagonistas dos receptores da endotelina em melhorar a classe funcional, a tolerância ao exercício, além de melhora do perfil hemodinâmico, das variáveis ecocardiográficas e da evolução clínica nas diferentes formas de HAP (aumento da sobrevida e redução do número de internações hospitalares, da necessidade do uso de epoprostenol venoso e de realização de atrioseptostomia)^{3, 73-75}.

Tanto a inibição não seletiva dos receptores, através da bosentana, ou inibição seletiva do receptor ET-A com ambrisentana apresentam como efeito colateral a elevação das transaminases hepáticas e anemia, sendo recomendado avaliação mensal da função hepática e trimestral do hematócrito.

Bosentana interage com a varfarina, sendo necessário ajuste das doses desta quando em uso concomitante. A bosentana tem potencial teratogênico e pode haver, ainda, redução da espermogênese. Podem ocorrer também congestão nasal e edema de membros inferiores, principalmente entre os pacientes com mais de 65 anos de idade.

Já a ambrisentana, além de apresentar menor interação medicamentosa em relação à bosentana, não sendo necessário o ajuste da dose de varfarina ou mesmo de sildenafil, apresenta também melhor perfil de segurança^{76, 77}. Após seguimento de 383 pacientes com HAP (idiopática, associada a anorexígenos, associada a HIV e associada a doenças do tecido conjuntivo) em uso de ambrisentana por dois anos, Oudiz *et al.* demonstraram incidência anual de elevação de aminotransferases de 2%⁷⁸. Uma redução na concentração de hemoglobina também foi encontrada, principalmente nas primeiras semanas, sem maiores mudanças ao longo do estudo.

D - Inibidores da fosfodiesterase-5

Os efeitos vasodilatadores do óxido nítrico dependem do aumento sustentado dos níveis de GMP-cíclico (mensageiro intracelular do óxido nítrico), obtido através da inibição da enzima responsável pela degradação deste último, a fosfodiesterase-5. Além disso, a inibição da enzima promove também efeitos antiproliferativos⁷⁹.

O estudo clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado denominado SUPER-1 demonstrou os efeitos favoráveis da sildenafil na HAPi e HAP associada a doenças do tecido conjuntivo e cardiopatias congênitas corrigidas cirurgicamente. Houve aumento da distância percorrida no TC6M, redução da PAPm e melhora da classe funcional^{79, 80}. A persistência dos benefícios por pelo menos um ano foi demonstrada, mas com dose superior à recomendada atualmente.

Além da sildenafil, a tadalafila também apresentou efeitos favoráveis em pacientes com HAP, além de ter a vantagem da dose única diária⁸¹.

Os principais efeitos colaterais desta classe de medicamentos são cefaléia, *rash* cutâneo, dispepsia e epistaxe.

Terapia combinada

A inibição de múltiplas vias da patogênese da HAP torna-se atraente, uma vez que a combinação de diferentes drogas poderia maximizar a eficácia do tratamento, com redução dos efeitos colaterais. São poucos os ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia da terapia combinada.

O estudo BREATHE-2 avaliou a eficácia e segurança da associação entre epoprostenol e bosentana, demonstrando uma tendência em melhorar o perfil hemodinâmico e clínico quando esta última foi adicionada⁸². O uso combinado da bosentana com iloprost inalatório foi verificado no estudo STEP-1, onde

houve um aumento da distância percorrida no TC6M⁸². Entretanto, outro estudo similar a este último foi interrompido precocemente pela falta de benefícios apresentados.

O estudo TRIUMPH avaliou os efeitos do treprostínil comparando-o com placebo em pacientes usando bosentana ou sildenafil, tendo como objetivo primário a variação da distância percorrida no TC6M. No estudo houve um aumento significativo (20 metros) da distância percorrida³.

O estudo PACES avaliou em 267 pacientes o uso de sildenafil e epoprostenol combinados, com melhora da distância caminhada no TC6M e redução do tempo até a deterioração clínica⁸³.

A adição da bosentana a pacientes em uso de sildenafil foi verificada parcialmente no estudo EARLY. A análise do subgrupo destes pacientes não mostrou melhora após o início daquela droga. Contudo, foi demonstrada a interação farmacocinética entre essa duas classes de drogas, com redução dos níveis séricos de sildenafil e aumento dos níveis de bosentana⁸⁴. Não há relato de interação relevante da sildenafil com ambrisentana, bem como da tadalafila com a bosentana.

Todavia, não há recomendação para ajuste de dose quando essas duas classes são utilizadas em conjunto.

Algumas questões permanecem a respeito da terapia combinada: qual seria a combinação ideal? Qual o melhor momento para iniciá-la? Trocar ou acrescentar novo medicamento?

A recomendação atual é que a terapia combinada deva ser utilizada por pacientes que não apresentarem resposta adequada à monoterapia na vigência de terapia de suporte otimizada. O julgamento clínico deve ser individualizado e o uso de mais de uma classe de medicamentos deve ser instituído por centros com experiência no manejo das diferentes drogas³.

O tratamento deve ser orientado para alcançar objetivos específicos, como a melhora da CF e aumento da distância percorrida no TC6M, dentre outros, o que torna necessário, em mais de metade dos casos, o uso da terapia combinada. Hoepfer *et al* demonstraram o benefício desta estratégia ao comparar a sobrevida alcançada por pacientes inicialmente em CF III e IV, grupo controle e a sobrevida esperada a partir da equação do NIH⁸⁵. Os objetivos a serem alcançados segundo a estratégia proposta pelo estudo foram distância caminhada no TC6M superior a 380 m, pico de consumo de O₂ superior a 10,4 ml/kg/min e pressão arterial sistólica durante o exercício superior a 120 mmHg (figura 4).

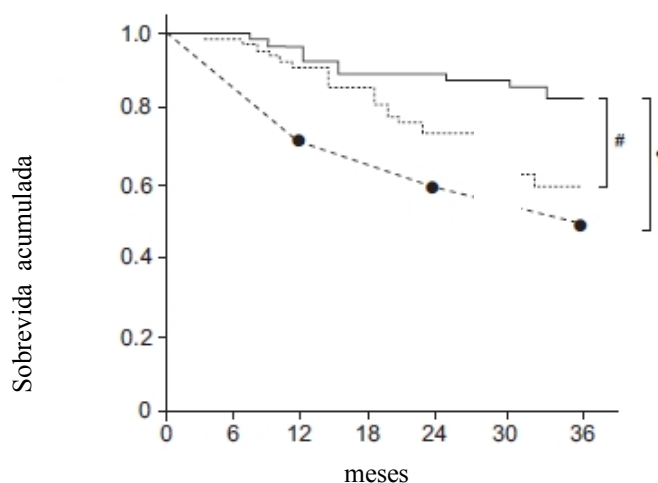


FIGURA 4 - Curva de sobrevida. Curva de Kaplan-Meier com estimativa de sobrevida de 89 pacientes com HAPI com tratamento orientado (____), comparado ao grupo controle (.....) e com a sobrevida esperada (-----). # p=0.011⁸⁵.
 Fonte: Hoepfer *et al.*, 2005, p 862.

• Técnicas Invasivas

A – Atriosseptostomia

Consiste em criar uma comunicação interatrial, com o objetivo de diminuir as pressões de enchimento do VD, promovendo melhora da função da câmara e aumento do débito sistêmico, através da passagem de sangue da direita para a esquerda pelo do orifício criado.

O procedimento está indicado para pacientes em CF IV com insuficiência ventricular direita refratária ao tratamento medicamentoso, pacientes com sintomas sincopais graves, pacientes aguardando transplante ou quando a terapia medicamentosa não está disponível.

A atrioseptostomia tem como contra-indicações a presença de pressão atrial direita superior a 20 mmHg e uma saturação de oxigênio em repouso menor que 80%.

O procedimento resulta em aumento de 15 até 60% do débito cardíaco, da PAD e melhora o desempenho no TC6M⁸⁶⁻⁸⁸.

A taxa de mortalidade relacionada ao procedimento é alta, sendo o mesmo empregado como medida paliativa ou como ponte para o transplante. Deve ser realizado apenas em instituições com experiência no tratamento de hipertensão pulmonar avançada e na realização da atrioseptostomia.

B - Transplante pulmonar e de coração-pulmão

Aproximadamente 4% dos transplantes de pulmão ou coração-pulmão realizados nos Estados Unidos têm como indicação a HAP. Apesar da elevada mortalidade operatória, a sobrevida assemelha-se àquela apresentada pelas outras indicações de transplante. Dados do registro da *International Society for Heart and Lung Transplantation* indicam sobrevida de 66%, 57%, 47% e 27% em 1, 3, 5 e 10 anos, respectivamente⁸⁹.

A escolha entre transplante de um ou dois pulmões ou coração-pulmão varia entre os centros, sendo o último reservado para casos de HAP com insuficiência ventricular direita refratária ou associada à cardiopatia congênita complexa¹⁴.

O transplante permanece como opção terapêutica para pacientes que não respondem ao tratamento medicamentoso³.

As recomendações atuais para o tratamento medicamentoso e o respectivo grau e nível de evidência para o tratamento de acordo com a CF são conforme a tabela 3 e a figura 5:

TABELA 3

Recomendações para uso de medicamentos específicos para hipertensão arterial pulmonar

Classe funcional	Tratamento	Classe de recomendação e nível de evidência
CF II	Ambrisentana, bosentana, sildenafil	I, A
	Tadalafil	I, B
CF III	Ambrisentana, bosentana, sildenafil, epoprostenol (IV), iloprost inalatório	I,A
	Tadalafil, treprostinil (SC) ou inalatório	I, B
	Iloprost (IV), treprostinil (IV)	IIa, C
	Beraprost	IIb, B
CF IV	Epoprostenol (IV)	I, A
	Ambrisentana, bosentana, sildenafil, tadalafil, iloprost inalatório e IV, treprostinil SC, inalatório ou IV	IIa, C

CF: classe funcional; IV: intravenoso; SC: subcutâneo.

Fonte: adaptado de Galié et al.; 2009, p 2519.

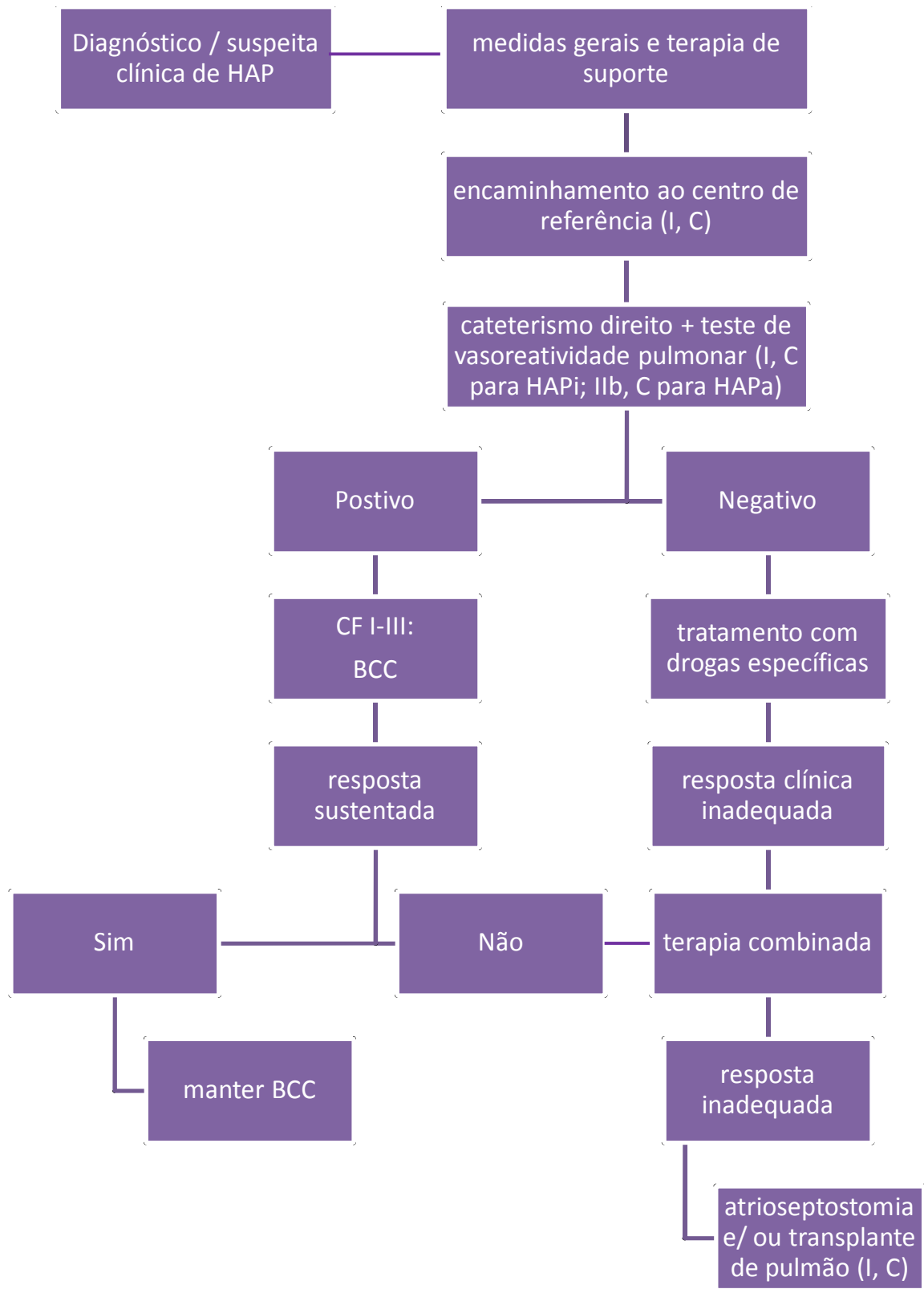


FIGURA 5 - Fluxograma do tratamento da hipertensão arterial pulmonar.

2.2 Esquistossomose mansônica

Acredita-se que a esquistossomose esteja inserida na ecologia humana desde passado remoto. Ruffer identificou em múmias de 1250 a 1000 a.C. a presença de ovos de *Schistosoma*, não deixando dúvidas sobre a existência da doença no Egito antigo. O historiador Heródoto descreveu o Egito como a terra onde os homens menstruam, numa menção à presença de hematúria, marcador da esquistossomose hematúria. Papiros de 1550 a.C. forneceram mais informações médicas e confirmaram a evidência da existência da esquistossomose no Egito antigo e na China⁹⁰.

Os agentes causadores da doença foram primeiramente descritos por Theodore Bilharz em 1852, no Egito, ao encontrar ovos e formas adultas nos tecidos e excretas dos hospedeiros⁹⁰. Entretanto, levou aproximadamente seis décadas para que o completo ciclo de vida do parasita fosse definido. O termo “bilharzíase”, comumente empregado na África, é uma homenagem a esse médico.

A primeira publicação sobre a doença no Brasil ocorreu em 1908, quando Pirajá da Silva descreve o encontro do parasita na Bahia⁹¹.

Entretanto, apesar de conhecida há vários séculos, houve pouco avanço no seu controle. A esquistossomose é atualmente, a terceira maior doença parasitária, perdendo apenas para a malária e amebíase. É, ainda, importante problema para a saúde pública em mais de 70 países, principalmente na Ásia, África e América do Sul⁹²; sua prevalência global excede 200 milhões de casos e a população sob risco de infecção é superior a 500 milhões. A cada ano, 280.000 pessoas morrem devido à doença⁹³.

No Brasil, ela é considerada endêmica, atingindo 19 estados, incluindo Minas Gerais. Possui baixa letalidade e as principais causas de óbito estão relacionadas às formas clínicas graves. Estima-se que cerca de 25 milhões de brasileiros vivem em áreas sob o risco de contrair a doença e 4 a 6 milhões

estão infectados. Os estados de Minas Gerais e Bahia concentram 70% destes casos⁹⁴.

Nas duas últimas décadas, observou-se redução do número de casos de formas graves de esquistossomose e das internações hospitalares no Sistema Único de Saúde, assim como marcada diminuição da mortalidade associada à doença.

Houve redução de 90% na taxa de internação hospitalar (1990 a 2009) e de 50% na taxa de mortalidade (1990 a 2008). Também tem ocorrido redução da ordem de 60% no número de municípios com alta prevalência (considerando o percentual de positividade nos inquéritos coproparasitológicos acima de 25%), nos últimos dez anos, ainda que muitas localidades rurais mantenham elevada prevalência da doença.

Também relevante é o fato de que, como outras doenças infectoparasitárias, a esquistossomose vem ganhando o espaço urbano, o que preocupa as autoridades em saúde.

A doença é causada pelo trematódio *Schistosoma* sendo que cinco espécies podem infectar o homem, com apresentações e curso clínico distintos. O *S. haematobium* é responsável pela esquistossomose urinária; o *S. mansoni*, pela forma hepática e o *S. japonicum* pela forma hepato-intestinal.

Assim como a apresentação, a distribuição geográfica também é diferente. O *S. mansoni* pode ser encontrado na América do Sul (Brasil, Venezuela e Suriname); o *S. japonicum* na China e Filipinas e o *S. haematobium* no Oriente Médio e África.

O ciclo parasitário

A infecção humana ocorre durante o contato com água contaminada. A forma infectante, a cercária, é capaz de penetrar a pele humana intacta secretando

enzimas proteolíticas. Durante este processo, elas perdem a cauda, transformando-se em esquistossômulos. Estes ganham a circulação e chegam aos pulmões. Aqui, eles se desenvolvem (cerca de oito a quinze dias após a infecção) e se movem para a circulação porta, alojando-se, finalmente, no fígado, onde sofrem maturação e se define as formas macho e fêmea.

Após o acasalamento, o casal move-se contra a corrente sanguínea em direção ao destino final. As formas adultas de *S. mansoni* e *S. japonicum* residirão nos plexos venosos mesentéricos, enquanto as formas adultas de *S. haematobium* ficarão nas vênulas da bexiga e ureteres.

Tais formas geralmente vivem no ser humano por cerca de três a cinco anos, mas podem persistir por mais de 20 anos.

As fêmeas liberam cerca de 300 a 330 ovos por dia, que vão atravessar o endotélio e a membrana basal das veias e do epitélio intestinal ou bexiga, sendo assim, eliminadas pelas fezes, no caso do *S. mansoni* e *S. japonicum* ou urina no caso do *S. haematobium*. Esses ovos, quando liberados em água limpa vão liberar o miracídio que, por sua vez, infectará o hospedeiro intermediário, o caramujo. Neste, o miracídio se transforma em esporocisto primário e depois secundário, que migrará para o fígado e pâncreas do caramujo, dividindo-se em numerosas cercárias, que irão, novamente, infectar os mamíferos.

Após a penetração no hospedeiro, as cercárias podem permanecer na pele por um ou dois dias, deixando um ponto de erupção cutânea – dermatite das cercárias – que se resolve com a saída do parasita.

Ao atingir os pulmões, a infecção provoca uma reação subaguda e autolimitada, chamada febre de Katayama, caracterizada por febre, calafrios, dispnéia, tosse seca, fadiga e sintomas gastrointestinais por cerca de quatro a seis semanas. Há eosinofilia e a radiografia de tórax mostra infiltrado intersticial difuso. Assim como a dermatite, a febre de Katayama ocorre na primeira infecção pelo parasita.

Nos pulmões, o parasita se desenvolve em uma semana para conseguir migrar para seu órgão-alvo. Aqui ele se alimenta de hemáceas e em seis a oito semanas amadurece. Ao encontrar o parceiro, inicia a reprodução e a liberação dos ovos.

A reação inicial à infecção aguda é estimulada por antígenos liberados pelos esquistossômulos e ovos e mediada pelas células T-helper do tipo 1 dos linfócitos CD4+. Nesta etapa, são encontrados níveis séricos elevados de fator de necrose tumoral α , interleucina-1, interleucina-6 e interferon- γ . À medida que a infecção torna-se crônica, a resposta imunológica passa a ser dominada pelos linfócitos T-helper do tipo 2.

Uma pequena quantidade de ovos permanece no hospedeiro; no caso do *S. mansoni*, nas veias do sistema porta (mucosa intestinal e fígado). No fígado, ocorrem reações granulomatosas periovulares enquanto o sistema imunológico tenta encapsular o parasita. Embora haja destruição do ovo, também o parênquima hepático é destruído devido à fibrose progressiva.

5% a 10% dos pacientes infectados cronicamente desenvolvem a forma hepatoesplênica da esquistossomose⁹⁵. Nessa forma da doença, os granulomas periovulares nos espaços periportais causam fibrose periportal e alterações vasculares, levando à fibrose periportal de Symers. Ocorre destruição progressiva do sistema venoso portal, tendo como consequência o desenvolvimento de hipertensão portal e abertura de *shunts* portossistêmicos que permitem a embolização de ovos para os pulmões.

Nestes órgãos, os ovos se alojam em pequenas artérias musculares, induzindo a formação de granulomas. Cerca de 10 a 20% dos pacientes com a forma hepatoesplênica e granulomas pulmonares também apresentam uma vasculopatia arterial pulmonar progressiva, de caráter difuso e heterogêneo.

A fase crônica depende da resposta granulomatosa do hospedeiro ao ovo⁹⁶. O granuloma, nesta fase, é menor, bem delimitado e formado por macrófagos, linfócitos, fibroblastos e células gigantes multinucleadas.

Esquistossomose cardiopulmonar

Data de 1884 o primeiro relato da presença do ovo do esquistossoma no pulmão feito por Vittorio Belleli. Cinquenta anos mais tarde, Azmy descreve a esquistossomose como causa de hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca⁹⁷. Cerca de 20% dos indivíduos parasitados apresentam lesões pulmonares esquistossomóticas; entretanto, o *cor pulmonale* - hipertrofia e dilatação do VD secundárias à HP – ocorre com menor frequência⁹⁸.

Shaw e Ghareeb⁹⁹, em um estudo pioneiro na descrição do acometimento pulmonar, descreveram uma incidência de 2,1% dos pacientes com as formas hematóbia e / ou mansônica da doença.

Em 1954, Faria, realizou estudos de necrópsia de 180 pacientes com esquistossomose mansônica (seja como doença principal seja achado secundário de necrópsia) encontrando incidência de *cor pulmonale* de 5,5%. Quando analisados apenas os casos com cirrose hepática, a incidência se elevou para 11,2%¹⁰⁰.

Andrade e Andrade, em uma série hospitalar (achados de necrópsia) relataram a presença de *cor pulmonale* em 26% dos casos, fato que pode ser explicado pelo estudo de uma amostra onde a forma grave da HP era a dominante¹⁰¹.

Como a maioria dos estudos até então realizados mostrava uma maior preocupação com as formas graves da doença, Guimarães avaliou 141 pacientes de zona endêmica da Bahia e encontrou uma prevalência de 13% de hipertensão pulmonar com apenas 2,1% de *cor pulmonale*, identificados através de achados eletrocardiográficos sugestivos de sobrecarga do VD¹⁰².

O pequeno número de formas graves em comparação com a prevalência da HP sugere que essa condição seja bem tolerada na maioria dos casos, já que todos os pacientes avaliados desenvolviam plenamente suas atividades laborais.

Além disso, deve-se considerar a existência de outros fatores que podem interferir na prevalência do envolvimento cardiopulmonar, como o local do estudo, a espécie envolvida, a idade e carga parasitária dos pacientes estudados.

Pesquisas desenvolvidas em ambiente hospitalar ou mesmo em materiais de necropsias refletem, seguramente, a apresentação mais grave da doença¹⁰³.

Cleva *et al*¹⁰⁴, estudando de forma invasiva 34 pacientes com hipertensão porta secundária à esquistossomose hepatoesplênica, encontraram uma prevalência de 70,5% de hipertensão arterial pulmonar, sendo a mesma considerada como moderada ou importante em 20,6% dos casos. Para tal, foi considerada HP a presença de uma PAPm superior a 15 mmHg. Entretanto, se aplicados os critérios diagnósticos atuais³, a prevalência nesta mesma amostra seria de apenas 11,7% (quatro pacientes).

Lapa *et al*⁵, avaliaram 65 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica em acompanhamento ambulatorial utilizando como triagem para estudo hemodinâmico invasivo uma PSAP de 40 mmHg determinada pelo ecocardiograma. Assim, 12 pacientes foram selecionados para cateterismo cardíaco direito, sendo encontrados em cinco (7,7%) deles uma PAPm maior ou igual a 25 mmHg. Entretanto, apenas três (4,6%) puderam ser classificados como portadores de HAP, visto que os outros quatro apresentavam uma pressão de oclusão da artéria pulmonar maior que 15 mmHg, sendo assim, considerados como hipertensão pós-capilar. Esse mesmo grupo já havia demonstrado que a HAP associada à esquistossomose pode chegar a 30% dos pacientes com HAP, segundo o achado nos centros de referência envolvidos no estudo²³.

Barbosa *et al* encontraram envolvimento cardiopulmonar em 25% de 246 pacientes com esquistossomose mansônica residentes em área endêmica no Brasil, no estado de Minas Gerais. Nenhum dos casos apresentava *cor pulmonale*. Entretanto, o critério adotado neste estudo para definir a presença de hipertensão pulmonar foi uma PMAP acima de 20 mmHg ao ecocardiograma¹⁰⁵.

Outras formas de envolvimento cardíaco que não o *cor pulmonale* são descritas, porém em frequência significativamente menor. A lesão direta do miocárdio ou pericárdio pelos ovos pode acontecer, mas é pouco freqüente.

Há evidências de presença de ovos ou mesmo vermes adultos em ramos coronários, tendo provavelmente atingido a circulação arterial sistêmica através de anastomoses arteriovenosas pulmonares. Tal mecanismo também explicaria a miocardite granulomatosa. Sobre este tópico, paira, ainda, grande controvérsia. A infecção já esteve associada a miocardite, porém a inespecificidade dos achados histopatológicos e a raridade da presença do parasita no miocárdio faz considerar a hipótese de lesões por toxinas liberadas pelo parasita ou um mecanismo alérgico. Em alguns casos a etiologia esquistossomótica foi atribuída apenas por não haver qualquer outra causa para a miocardiopatia encontrada.

Outra forma possível de apresentação cardíaca seria a endomiocardiofibrose (EMF), uma vez que já foi demonstrada a associação entre esta e a hipereosinofilia, tão freqüente nas parasitoses. Barbosa *et al*¹⁰³ avaliaram 152 pacientes com esquistossomose em área endêmica de Minas Gerais, através do ecocardiograma, e não encontraram nenhum caso de EMF ou mesmo de outra miocardiopatia. Apesar de estudos realizados no Egito descreverem uma associação de até 100% entre esquistossomose e EMF, a baixa prevalência esperada para esta última em regiões tropicais sugere que possa haver apenas uma coincidência entre as duas doenças.

• Envolvimento cardiopulmonar agudo

Conforme descrito anteriormente, na fase aguda da infecção esquistossomótica, ocorre a passagem do parasita pelos pulmões, desencadeando uma resposta imune. Em indivíduos originários de áreas não endêmicas essa fase caracteriza-se pela presença de febre, prostração, mialgia, tosse seca persistente, dor abdominal e diarreia. Há leucocitose com intensa eosinofilia.

Tais manifestações respiratórias demonstram o envolvimento predominantemente intersticial dessa fase, relacionada aos níveis elevados de complexos imunes e de citocinas inflamatórias como IL-1, IL-5 e TNF α . A eosinofilia é o marcador da fase aguda da esquistossomose.

Rocha *et al*¹⁰⁶ identificaram sintomas respiratórios em 63,3% de pacientes avaliados na fase aguda da esquistossomose, sendo a tosse seca o principal achado (68,4%). O estudo em questão avaliou também radiografias de tórax, sendo demonstrada a presença de alterações radiológicas em 86,7% dos pacientes infectados. O principal achado foi o espessamento das paredes brônquicas, seguidos de micronodulações em rosário. Entretanto, não houve correlação significativa entre a presença de sintomas e achados radiológicos, bem como com a contagem sérica de eosinófilos. Contudo, a eosinofilia esteve associada à presença das alterações radiológicas.

Esse mesmo estudo demonstrou, ainda, que a carga parasitária (avaliada pelo número de ovos excretados nas fezes) esteve associada à presença de sibilos, dor torácica e micronodulações em rosário, mas não com os sintomas respiratórios ou achados radiológicos quando avaliados em conjunto.

As alterações pulmonares encontradas experimentalmente na fase aguda da infecção constituem uma pneumonite intersticial multifocal, linfocitária e de localização predominantemente peribronquiolar, peribronquial e subpleural, em menor grau¹⁰⁷. O granuloma esquistossomótico foi identificado nos pulmões apenas na fase crônica da doença, levando a crer que há um mecanismo

imunológico responsável pelas lesões agudas; agentes pró-inflamatórios produzidos pelas reações inflamatórias no fígado ganhariam os pulmões pela corrente sanguínea, promovendo a irritação de estruturas nervosas peribrônquicas, explicando o reflexo de tosse.

Tais achados coincidem com o que foi descrito por Greco *et al*¹⁰⁸, que identificaram através de imunofluorescência dos pulmões, depósito de imunoglobulinas, complemento C3 e de antígenos do *Schistosoma*, reforçando o pensamento de que as alterações clínicas comumente encontradas na fase aguda da esquistossomose decorram de reações imunológicas pelo depósito de imunocomplexos e independem da presença de larva ou ovos do parasita.

O aparecimento de *cor pulmonale* na fase aguda é raro e tem sido relacionado a primo-infecções maciças ou super-infecções repetidas, somadas às carências nutricionais e padrões imunoalérgicos individuais, e mesmo nova disseminação de ovos por meio de *shunts* portocavais, provocando nova atividade reacional nos pulmões e conseqüente sobrecarga pulmonar⁹⁸.

• Envolvimento cardiopulmonar crônico

Na presença de hipertensão porta, *shunts* portocavais tornam-se pÉrvios, permitindo que ovos do parasita presentes no fígado alcancem a circulação pulmonar. Aqui, os ovos deflagram uma resposta granulomatosa, que afeta a camada íntima e posteriormente, a média das artÉrias, resultando em fibrose, hipertensão pulmonar e, finalmente, *cor pulmonale*¹⁰⁹.

Segundo o estudo realizado por Shaw e Ghareeb⁹⁹ no Egito, dentre 12 casos da forma pulmonar, seis apresentavam lesões arteriais focais e outros seis, uma forma de arterite difusa, associada ao desenvolvimento de *cor pulmonale* e insuficiência cardíaca.

Ambas as formas de arterite são causadas por ação direita do ovo, sendo que a distinção entre as formas focal e difusa dá-se pelo número de vasos

acometidos. Esses autores descreveram ainda, uma forma parenquimatosa, onde o ovo retido em um vaso de pequeno calibre, uma vez liberto, formará um granuloma extravascular, adjacente ao bronquíolo e sua arteríola.

Nas lesões focais, o ovo impacta na luz arteriolar, causando arteriolite necrosante aguda com destruição das camadas média e intimal. O ovo pode também extravasar e formar o granuloma, o que permitirá seu reconhecimento em estudos anatomopatológicos. O vaso que outrora fora ocluído se recanaliza e neoformações vasculares dispõem-se de forma angiomatóide, com camada muscular diferente ou mesmo ausente.

Quando esses achados ocorrem em maior espectro, ocorre a forma disseminada, responsável pelo desenvolvimento do *cor pulmonale*. A obstrução arterial tem caráter duradouro, tornando os vasos mais espessados e ateromatosos. Aqui as neoformações vasculares não são encontradas. Endarterites obliterantes secundárias à persistência dos parasitas iniciais ou mesmo à chegada de vários outros restringem a circulação pulmonar. Assim, surge o ateroma da artéria pulmonar e a hipertrofia do VD, adaptações inicialmente necessárias à nova situação hemodinâmica.

A expressão clínica da esquistossomose pulmonar crônica pode ser dividida em subgrupos¹⁰⁹:

- assintomáticos com ovos de esquistossomose na circulação pulmonar, com ou sem formação de granuloma
- formação de granuloma com hipertensão pulmonar
- formação de granuloma com hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*.

O diagnóstico é feito através da demonstração da infecção pelo parasita (ovos nas fezes ou biópsia retal). A biópsia pulmonar pouco contribui, uma vez que as amostras obtidas podem não conter os granulomas.

2.3 O ecocardiograma convencional na hipertensão arterial pulmonar

O ecocardiograma constitui o principal instrumento para a determinação não-invasiva da PSAP. Entretanto, para estimá-la, é necessária a presença de uma regurgitação tricúspide, o que pode ser uma limitação do exame em alguns casos.

O ventrículo direito

Devido a sua complexa morfologia, a avaliação da função sistólica do VD baseava-se, tradicionalmente, apenas na estimativa visual da contratilidade através do ecocardiograma bidimensional, limitada pela grande variabilidade inter e intraobservador e pela carência de índices bem estabelecidos.

Os índices obtidos a partir de parâmetros tradicionalmente empregados como o fluxo tricúspide, fluxo da artéria pulmonar, deslocamento do anel tricúspideo lateral e pelo Doppler tecidual estão sujeitos à influência da pré e pós-cargas. Adicionalmente, o VD tem algumas particularidades em relação ao VE, como paredes mais delgadas em função das menores cargas pressóricas a que está submetido (a resistência vascular pulmonar corresponde a 1/6 da resistência sistêmica) e a localização anterior na caixa torácica, podendo ser visualizado nas três janelas acústicas tradicionais do ecocardiograma (paraesternal, apical e subcostal)^{110, 111}.

Anatomicamente, o VD é dividido em via de entrada (VEVD), infundíbulo (ou via de saída - VSVD) e ápex⁶.

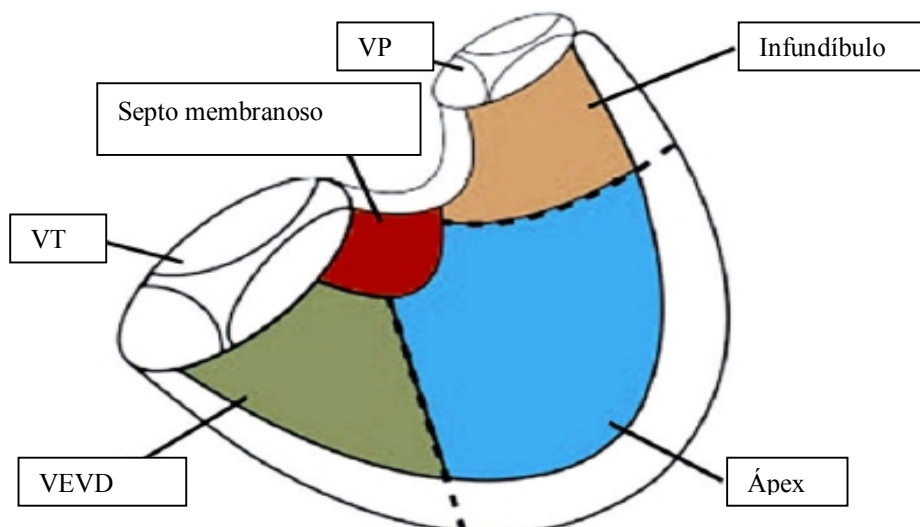


FIGURA 6 - Diagrama do ventrículo direito.
 VEVD: via de entrada do VD; VP = valva pulmonar; VT = valva tricúspide.
 Fonte: Haddad et al., 2008, p 1441.

A forma tridimensional habitual do VD é complexa: o segmento do fluxo de entrada está localizado em posição medial, o corpo e o ápice estão localizados em posição anterior e a via de saída está localizada em posição superior em relação ao VE e à valva aórtica. Não existe uma forma geométrica simples que se aproxima do formato real desta câmara¹¹²; mais exatamente, poder-se-ia dizer que essa cavidade “envolve” o VE assumindo a forma da letra U¹¹³. Pelo fato de os cortes ecocardiográficos longitudinais e transversais terem sua orientação baseada no VE, o VD pode parecer anormal em alguns indivíduos devido à sua posição em relação ao plano de imagem.

Isso ocorre com mais frequência nos cortes paraesternais, nos quais o VD pode estar representado em uma orientação oblíqua. Tanto a janela subcostal quanto a apical de quatro câmaras tendem a possibilitar a obtenção de cortes mais compatíveis com a realidade, nos quais o VD assume um aspecto um pouco triangular, com uma base e um ápice estreito¹¹³.

Quando há dilatação do VD, a via de saída pode estar alargada no corte paraesternal longitudinal. Nos cortes apical e subcostal, a câmara estará maior,

e o ápice estará mais próximo do ápice do VE, ou mesmo o envolverá. O grau de dilatação é mais bem avaliado no corte apical ou subcostal de quatro câmaras¹¹³.

A parede do VD consiste predominantemente de fibras longitudinais presentes na zona epicárdica e fibras radiais constituindo a zona endocárdica, produzindo movimentação longitudinal e radial, respectivamente, durante a sístole¹¹⁰.

• Avaliação bidimensional da estrutura e função

Os métodos comumente usados para análise do VE são difíceis de serem aplicados para o VD. Nenhum plano isolado fornece informações adequadas para estudo da câmara, sendo necessário incluir na avaliação as janelas que incluam a VEVD e VSVD (eixo curto e apical)¹¹¹.

A parede livre do VD é melhor avaliada ecocardiograficamente nos planos apical (quatro câmaras) e subcostal. O aumento da espessura desta parede medido pelo ecocardiograma já foi validado e usualmente indica sobrecarga pressórica, como por exemplo na HP, na obstrução da VSVD e na estenose valvar pulmonar.

Qualitativamente, o VD é classificado quanto ao tamanho como¹¹³:

- Normal (menor que o do VE, com o ápice em posição mais basal que o ápice do VE);
- Levemente dilatado (alargado, mas área do VD inferior à área do VE);
- Moderadamente dilatado (área do VD igual à área do VE);
- Intensamente dilatado (área do VD superior à do VE).

As medidas das dimensões desta câmara devem incluir o diâmetro acima do anel da valva tricúspide (VT), o meio da cavidade e a distância entre o anel da tricúspide e o ápex do VD.

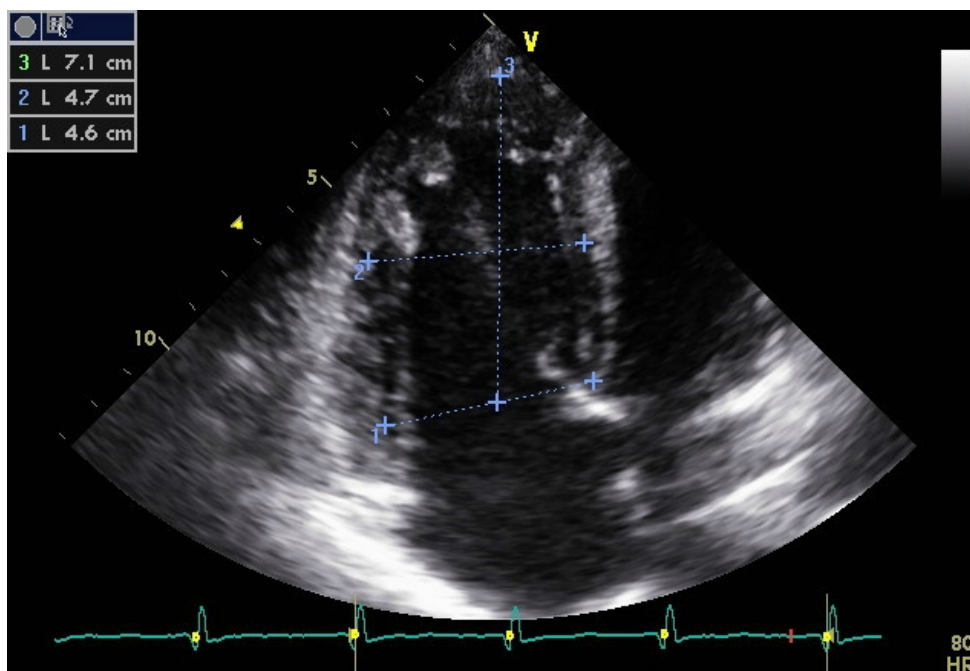


FIGURA 7 - Medidas do VD. Medidas obtidas ao final da diástole na janela apical quatro câmaras. D1 = basal; D2 = médio; D3 = base-ápex.

Fonte: Imagem adquirida de um indivíduo participante do estudo (número 61).

A sobrecarga pressórica do VD distorce a geometria do VE na fase final da sístole, quando ocorre o deslocamento máximo do septo interventricular. Esse padrão se mantém na fase inicial da diástole e a forma do VE restaura-se ao final desta etapa¹¹⁴. Esse padrão de movimentação do septo está associado à maior morbidade dos pacientes com HAP, conforme demonstrado por Mori *et al*¹¹⁵.

Já na sobrecarga de volume do VD, essa modificação na geometria ventricular esquerda ocorre na telediástole, pela máxima distensão do VD, reduzindo o enchimento diastólico final do VE pela contração atrial. Essa interdependência ventricular diastólica parece ser a determinante das alterações no enchimento ventricular esquerdo¹¹⁴.

Quando ocorre sobrecarga de pressão e volume, o movimento inverso ocorre durante a diástole, e o VE assume o formato de “D” no início desta fase¹¹³.

- **Função sistólica e diastólica**

A - Deslocamento longitudinal do anel tricúspide

O deslocamento do anel tricúspide (DAT) indica o movimento longitudinal do anel da valva tricúspide em direção ao ápex que ocorre durante a sístole. É obtida através da janela apical, posicionando-se o cursor do modo-M alinhado com o anel anterior da VT.

Essa medida se correlaciona com a fração de ejeção do VD (FEVD) obtida através de ventriculografia por radionuclídeos, considerada padrão-áureo para sua obtenção¹¹¹.

Tem como limitação o fato de ser unidimensional e refletir a função regional (basal) e não global do VD, além de sofrer influências de outros estados patológicos.

Um valor superior a 15 mm indica função sistólica do VD normal, enquanto que um valor inferior a 8 mm associa-se com disfunção sistólica importante.

Sato *et al* compararam parâmetros ecocardiográficos com a ressonância nuclear magnética (RNM), atualmente considerada como padrão-áureo para avaliação do VD, e demonstraram a acurácia superior da medida do deslocamento do anel tricúspide como indicador da função sistólica em pacientes portadores de HP⁷.

Samad *et al*, avaliaram a medida do deslocamento do anel tricúspide em 194 pacientes com infarto agudo do miocárdio com envolvimento do VD e encontraram uma redução do valor do deslocamento do anel tricúspide nestes pacientes em relação a indivíduos saudáveis ($p < 0,001$). Houve aumento da mortalidade (superior a 40%) naqueles com deslocamento do anel tricúspide menor ou igual a 15 mm em relação aos que apresentaram deslocamento do anel tricúspide maior que 20 mm (mortalidade menor que 5%)¹¹⁶.

B - Fração de mudança da área (FMA) do ventrículo direito

Esta medida representa um substituto da FEVD e é expressa com a mudança percentual entre as áreas diastólica e sistólica finais (ADF e ASF, respectivamente):

$$FMA = \frac{ADF \text{ (cm}^2\text{)} - ASF \text{ (cm}^2\text{)}}{ADF \text{ (cm}^2\text{)}} \quad (\times 100)$$

Quando comparado com as outras medidas, inclusive o deslocamento do anel tricúspide, a FMA mostrou melhor correlação com a FEVD obtida através da RNM (RNM x FMA, $p < 0,001$)¹¹¹. As medidas que constituem este índice são feitas na janela apical quatro câmaras, através da planimetria da área da cavidade do VD tracejada desde o anel da VT, ao longo do endocárdio, até o final da diástole e da sístole.

C - Índice de performance miocárdica (índice de Tei)

Este índice tem sua aplicação clínica na definição da função do VD¹¹⁷. Ele determina as funções sistólica e diastólica globais através da medida do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) do tempo de contração isovolumétrica (TCIV), obtidos pelo Doppler pulsátil ou tecidual.

O índice de Tei representa a razão entre período isovolumétrico total e o tempo de ejeção do VD:

$$Tei = \frac{TCIV + TRIV}{TE}$$

Esse índice mostrou boa correlação com a fração de ejeção medida pela ventriculografia nuclear e é pouco afetado por variações de frequência cardíaca, idade e cargas.

Tei e col. demonstraram valores prolongados do índice em pacientes com HP primária em relação aos controles sadios ($0,93 \pm 0,34$ vs. $0,28 \pm 0,04$, $p < 0,001$)³⁰. O valor normal do índice de Tei é $0,28 \pm 0,04$, e aumenta com a disfunção do VD.

Além disso, foi demonstrado que este índice possui sensibilidade e valor preditivo positivo elevados, mas baixos especificidade e valor preditivo negativo para definir disfunção ventricular direita¹¹⁸.

D - Doppler tecidual (DT)

Baseado no princípio Doppler, a imagem do Doppler tecidual é empregada na ecocardiografia para medir o movimento (velocidade) do tecido miocárdico. Esta técnica é superior ao Doppler do fluxo sanguíneo porque ela reflete o status funcional do miocárdio, além de ser menos sujeita a interferência da pré-carga. Apresenta a vantagem de não sofrer influência das condições de volume, com aceitável reprodutibilidade e é facilmente obtido a partir do anel tricúspideo e da parede livre do VD.

O DT pulsátil é usado para medir as velocidades sistólica e diastólica de baixa frequência ao Doppler, refletindo o deslocamento longitudinal do miocárdio. O volume de amostragem habitualmente é posicionado abaixo ou sobre o anel tricúspide.

Esse método tem várias aplicações no estudo da HP. Ruan *et al* avaliaram do DT pulsado de 70 pacientes com HP primária em classe funcional III-IV (OMS), medido no nível do anel mitral (septal e lateral) e no anel tricúspide (lateral). O estudo do DT do anel mitral lateral identificou a presença de pressão capilar pulmonar normal ou reduzida nestes pacientes, além da melhora da função do VD e das pressões de enchimento do VE com a terapêutica em longo prazo da HP¹¹⁹.

Adicionalmente, os autores demonstraram que o DT septal e da parede livre do VD identificam a melhora da função sistólica e diastólica ventricular direita com o tratamento¹¹⁹. Uma velocidade de pico menor que 11,5cm/s identifica a disfunção do VD com sensibilidade de 90% e especificidade de 85%¹¹⁰.

Diferente do DT pulsátil, o DT colorido permite o posicionamento de vários sítios de amostra em vários segmentos miocárdicos, possibilitando avaliação de várias regiões simultaneamente num mesmo ciclo cardíaco. A representação colorida das velocidades miocárdicas aumenta a resolução espacial do movimento da parede do VD durante a visualização bidimensional na janela apical quatro câmaras.

É importante reconhecer que as ondas derivadas do DT pulsátil não colorido representam as velocidades máximas instantâneas, enquanto o DT colorido mostra a média das velocidades de uma região específica, e por isso resulta em valores menores das velocidades.

Ainda há pouca informação disponível sobre a avaliação da função diastólica do VD através do DT. Embora o Doppler tecidual, combinado com o influxo tricúspide avaliado pelo Doppler pulsátil possa ser útil para esse objetivo, mais estudos são necessários para melhor definir o seu valor nesta determinação.

Estimativas da pressão sistólica na artéria pulmonar

A estimativa das pressões na artéria pulmonar pode ser considerada como um dos parâmetros quantitativos mais importantes de função sistólica do VD. O conhecimento do grau de elevação das pressões pulmonares é decisivo no tratamento dos pacientes¹¹³.

O método mais confiável para estimar de maneira não-invasiva a pressão sistólica na artéria pulmonar baseia-se na medida da velocidade (V) do jato regurgitante tricúspide (RT). Essa velocidade reflete a diferença de pressão

(ΔP) entre o ventrículo direito (VD) e o átrio direito (AD), conforme expresso na equação de Bernoulli^{120, 121}:

$$\Delta P_{VD - AD} = 4 (V_{RT})^2$$

Quando se adiciona a estimativa da pressão no átrio direito a essa diferença de pressão, obtém-se a pressão sistólica do ventrículo direito (PSVD):

$$PSVD = \Delta P_{VD - AD} + PAD$$

Na ausência de estenose pulmonar, rara em adultos, a PSVD é igual à PSAP:

$$PSAP = 4(V_{RT})^2 + PAD$$

Esse método mostrou-se altamente preciso quando comparado com uma ampla faixa de valores de PSAP obtidos de forma invasiva. Embora esse método exija a presença de regurgitação tricúspide, em raras vezes essa exigência se torna uma limitação, porque aproximadamente 90% dos indivíduos normais apresentam algum grau de regurgitação tricúspide¹¹³.

Apesar de ter sua acurácia questionada em vários estudos¹²², a estimativa da PSAP constitui ferramenta simples e confiável como método de triagem de pacientes com suspeita de HP ou que apresentem fatores de risco para esta condição. Um ponto de corte aceitável é o valor de 2,8 m/s (correspondente a um gradiente VD-AD de 31 mmHg).

As diretrizes europeias para o manejo da hipertensão pulmonar consideram as seguintes situações diagnósticas segundo as variáveis obtidas pelo ecocardiograma³:

HP improvável: velocidade da RT \leq 2,8 m/s; PSAP \leq 36 mmHg; sem outros achados ecocardiográficos sugestivos de HP.

HP possível: velocidade da RT $\leq 2,8$ m/s; PSAP ≤ 36 mmHg ou velocidade da RT de 2,9 a 3,4 m/s e PSAP 37 - 50 mmHg. Para ambas as condições, deve haver outros achados ecocardiográficos sugestivos de HP.

HP confirmada: velocidade da RT $> 3,4$ m/s; PSAP > 50 mmHg; com ou sem outros achados ao ecocardiograma.

O átrio direito

O átrio direito (AD) também sofre os efeitos da hipertensão pulmonar. Além da avaliação subjetiva pela imagem ao bidimensional, o AD tem sua área medida a partir da janela apical quatro câmaras, como o produto entre as distâncias longitudinal e transversal. Seu valor normal é de 13 ± 2 cm², mas depende também da pressão na câmara, índice de massa corporal, idade e sexo¹¹⁰.

Nos pacientes com hipertensão pulmonar, inicialmente ocorre uma hipertrofia compensatória do VD, com função contrátil ainda preservada. Contudo, com o tempo a função sistólica deteriora, levando a dilatação da câmara e, conseqüentemente, do anel valvar tricúspideo, causando uma regurgitação tricúspide de grau moderado a importante. Essa sobrecarga de volume sobreposta à sobrecarga pressórica leva a dilatação adicional do VD, culminando no aumento do AD¹¹³.

• Estimativa da pressão no átrio direito

A pressão no átrio direito é mais bem estimada avaliando-se a veia cava inferior (VCI) durante a o ciclo ventilatório¹¹³ (TAB. 4).

A partir de uma janela subcostal, obtém-se imagens de um segmento da VCI durante a ventilação tranquila. Se o diâmetro da VCI estiver normal e o segmento adjacente ao AD colapsar em no mínimo 50% durante a inspiração, então a PAD será igual às pressões intratorácicas normais. A ausência de

colapso durante a inspiração e/ou presença de dilatação da VCI e das veias hepáticas estão associadas a pressões mais altas no AD.

Quando não se observa nenhuma variação durante o ciclo ventilatório, pode-se recorrer à inspiração forçada, que gera uma diminuição súbita da pressão intratorácica, o que normalmente produz uma redução no diâmetro da VCI.

TABELA 4

Estimativa da pressão do átrio direito de acordo com a variação respiratória da veia cava inferior

Veia cava inferior	Alteração na inspiração	PAD estimada (mmHg)
Pequena (<1,5 cm)	Colapso	0 – 5
Normal (1,5 - 2,5 cm)	Diminui mais que 50%	
Normal (1,5 - 2,5 cm)	Diminui menos que 50%	5 – 10
Dilatada (2,5 cm)	Sem alteração	10 – 15
Dilatada com veias hepáticas dilatadas		15 – 20

Fonte: Otto *et al.*, 2005, p 107¹¹³.

Resistência vascular pulmonar

A resistência vascular pulmonar (RVP) é uma importante variável hemodinâmica que contribui para o manejo de pacientes com doenças cardíacas e pulmonares avançadas. É também usada para avaliar a resposta ao tratamento da insuficiência cardíaca e o prognóstico de pacientes com cardiopatias congênitas.

A RVP é calculada de forma invasiva como a relação entre o gradiente pressórico transpulmonar e o fluxo pulmonar. Para a determinação não invasiva através do ecocardiograma, utiliza-se a velocidade de pico da regurgitação tricúspide e a integral da velocidade da VSVD (IVT VSVD):

$$RVP = \frac{V_{RT} \text{ (m/s)}}{IVT \text{ VSVD (cm)}} \times 10 + 0.16 \text{ (unidade Woods - uW)}$$

Abbas e col. compararam a medida da RVP invasiva (cateterismo) com a não-invasiva (ecocardiograma) em 44 pacientes com doenças cardiovasculares e encontraram excelente correlação entre os dois métodos, demonstrando que a medida não-invasiva é confiável e facilmente executável¹²³. O valor obtido através da equação acima teve concordância satisfatória com a medida não invasiva ($r = 0,929$).

Em pacientes com insuficiência cardíaca secundária à disfunção sistólica do VD, a análise da RVP pelo Doppler é confiável e acurada, inclusive para monitoramento destes pacientes.

2.3.1 Uso do *strain* na avaliação da função contrátil

A função miocárdica global, tradicionalmente, tem sido avaliada de forma subjetiva ou através de métodos baseados na geometria da câmara, através da medida de seus volumes. A análise da contratilidade regional, fundamentada no espessamento e deslocamento do segmento avaliado, tem dificuldades ainda maiores, pois depende da experiência profissional, qualidade da imagem e ainda, fornece avaliação apenas da deformação radial.

Soma-se a isso o fato de que a contratilidade miocárdica processa-se de forma complexa, envolvendo contração, encurtamento e rotação. Durante o ciclo cardíaco, a deformação miocárdica regional ocorre em três direções: longitudinal, circunferencial e radial¹²⁴ (figura 8).

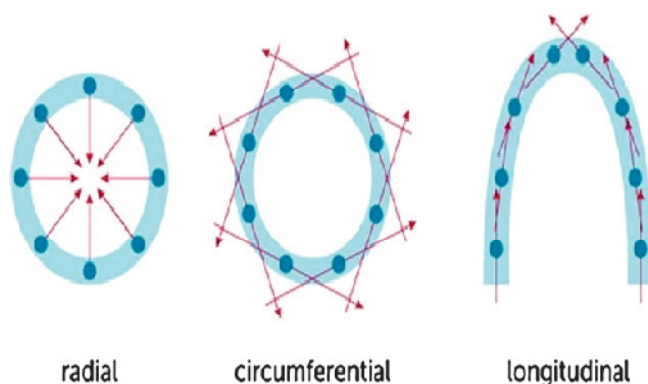


FIGURA 8 - Ilustrações dos planos ortogonais do ventrículo esquerdo¹²⁵.

Fonte: Blessberger et al., 2010.

Assim, na tentativa de estimar de forma mais acurada a função contrátil do miocárdio, surgiu no final da década de 90 um novo parâmetro de avaliação do desempenho ventricular: o *strain* (S).

De uma forma geral, o *strain* pode ser compreendido como a medida da força produzida pela deformação de um objeto em relação à forma original; aqui o objeto em estudo é o miocárdio. Pode ser expresso como fração ou porcentagem de mudança da dimensão original, representada pela fórmula:

$$S = \frac{L - L_0}{L_0}$$

Onde:

L = comprimento final; L_0 = comprimento inicial

Já o *strain rate* (SR) representa a taxa de deformação local e deriva da mudança da distância entre dois pontos a cada batimento cardíaco:

$$SR = \frac{V_2 - V_1}{d}$$

Onde:

$V_2 - V_1$ = diferença instantânea entre as velocidades miocárdicas nos pontos V_1 e V_2 ; d = distância entre os pontos V_1 e V_2 num intervalo de tempo.

Como o intervalo de tempo entre quadros consecutivos do ecocardiograma é curto, o *strain* é obtido a partir da soma de valores instantâneos do SR dentro de um período de tempo pré-estabelecido.

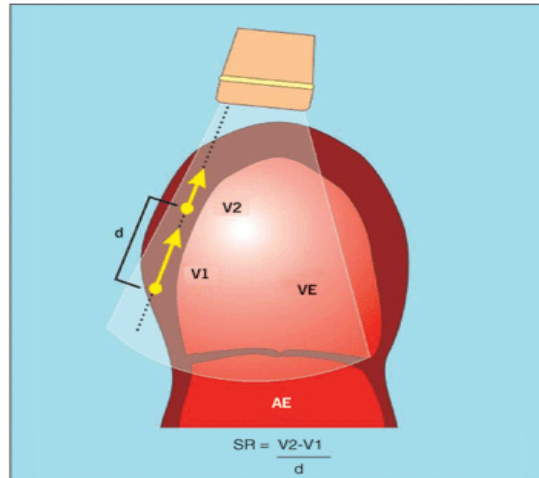


FIGURA 9 - Medida do *strain rate*¹²⁶.
 Fonte: Silva *et al.*, 2005, p 286.

Quando essas medidas são obtidas a partir do DT, a análise é feita ao longo do eixo paralelo ao feixe de ultrassom. Uma nova técnica analisa o movimento de pequenos marcadores acústicos, conhecidos como *speckles*, em duas dimensões. Esses marcadores distribuem-se igualmente pelo miocárdio e medem de 20 a 40 pixels⁸. Cada marcador pode ser identificado e acompanhado por vários quadros consecutivos. A mudança da sua posição permite a determinação de sua velocidade, quando a velocidade de quadros é conhecida (figura 10).⁸

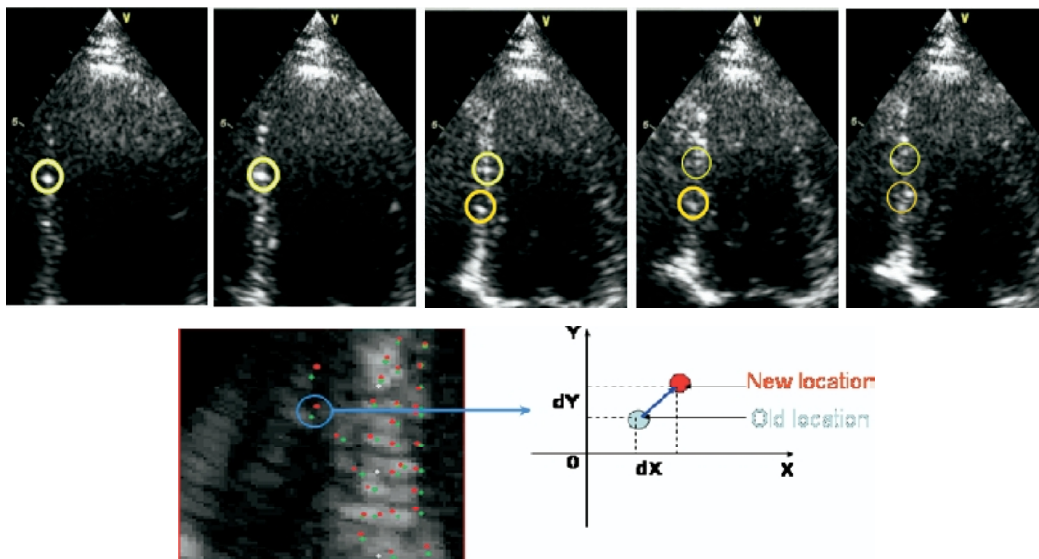


FIGURA 10 - Medida do *strain* bidimensional. Nota: Uma amostra de tecido é selecionada e vários marcadores acústicos são identificados. O deslocamento de cada marcador permite a medida do *strain*. Adaptado de Perk *et al.*, 2004⁸.

Essa tecnologia minimiza a interferência dos movimentos de rotação e a própria movimentação do coração na caixa torácica, bem como do movimento ventilatório, uma vez que eles podem causar perda dos marcadores em alguns quadros, mas dificilmente em dois quadros consecutivos.

O *strain* mostrou-se constante através da parede miocárdica, independente da translação, mantendo-se uniforme por todo o miocárdio¹²⁴.

Durante a sístole a base do ventrículo move-se cerca de 1,0 a 1,5 cm em direção ao ápex, enquanto este permanece praticamente imóvel (movimenta-se apenas alguns milímetros). Portanto, as velocidades teciduais são menores neste nível¹²⁴.

O *strain* longitudinal mede a deformação no sentido base-ápex (encurtamento da câmara); tem valores negativos, uma vez que o comprimento final (sístole) é menor que o inicial (diástole)¹²⁷.

Já o *strain* radial avalia o espessamento das paredes, avaliado pela imagem no eixo curto do VE. Como a espessura final (sístole) é maior que a inicial (diástole), seus valores são positivos¹²⁷.

Por último, o *strain* circunferencial, também obtido a partir da imagem em eixo curto do VE, mede a variação da circunferência. Na sístole a circunferência é menor do que na diástole, sendo os valores obtidos negativos.

Estas medidas descritas acima avaliam a contratilidade regionalmente; a análise do conjunto permite a visão global da contratilidade.

• Aspectos técnicos

O *strain* bidimensional é de fácil execução, necessitando apenas da aquisição da imagem de um ciclo cardíaco. Por não ser derivado do Doppler tecidual, não é necessário que o volume de amostragem seja paralelo ao feixe de ultrassom.

O processamento e a interpretação podem ser feitos após a aquisição da imagem (*offline*).

O *software* depende de imagem de alta resolução, boa qualidade e uso de harmônica. A sístole é definida como o intervalo de tempo entre a abertura e o fechamento da valva aórtica, medido a partir do registro do fluxo aórtico ao Doppler. O tempo entre o pico da onda R do eletrocardiograma e o fechamento da valva aórtica também pode ser medido, bem como o tempo em relação à abertura da valva mitral. Isso permite uma cronometragem precisa da sístole, diástole e fechamento da valva aórtica em diferentes cortes ecocardiográficos⁸.

Após a escolha da imagem de um ciclo cardíaco, obtém-se uma estimativa do miocárdio pela seleção de pontos específicos em diferentes regiões do ventrículo. Posteriormente, o *software* automaticamente define uma linha epicárdica e uma médio-miocárdica. A borda endocárdica é identificada por detecção de bordas, com base no reconhecimento da transição em preto e branco em um único quadro.

O miocárdio é definido pela estimativa empírica da espessura miocárdica, podendo o operador efetuar ajustes das bordas. O movimento é avaliado pelo monitoramento do conjunto de pontos (marcadores acústicos naturais) na imagem de ultrassom em duas dimensões.

O movimento e a velocidade são então analisados calculando-se as alterações quadro a quadro. O resultado final é um clipe contínuo, acompanhando os marcadores acústicos, com sobreposição de pontos de cor na imagem em escala de cinza.

Em cada um dos três cortes apicais convencionais (duas, três e quatro câmaras), o miocárdio é automaticamente dividido em seis segmentos. Os valores analisados de todos os 18 segmentos resultantes são mostrados como traçados em diagramas específicos. A média de todos os segmentos medidos constitui o *strain* global. Esses diagramas podem exibir diferentes parâmetros

(*strain*, *strain rate* e velocidade), que são todos derivados da velocidade instantânea dos pontos ângulo-independentes⁸.

A figura 11 ilustra o *strain* bidimensional longitudinal.

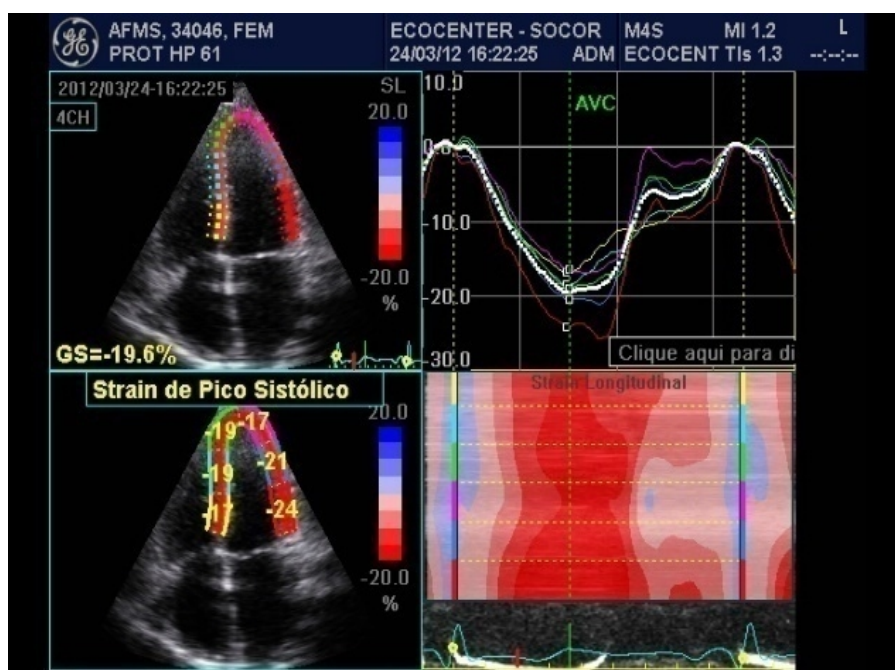


FIGURA 11 - Análise do *strain* longitudinal pela técnica do *speckle tracking*.

Fonte: Imagem adquirida de um indivíduo participante do estudo (número 61).

Um diagrama com todos os segmentos do VE (imagem no formato *bull's eye*) é criado a partir destes dados obtidos, fornecendo uma visão global da contratilidade (figura 12).

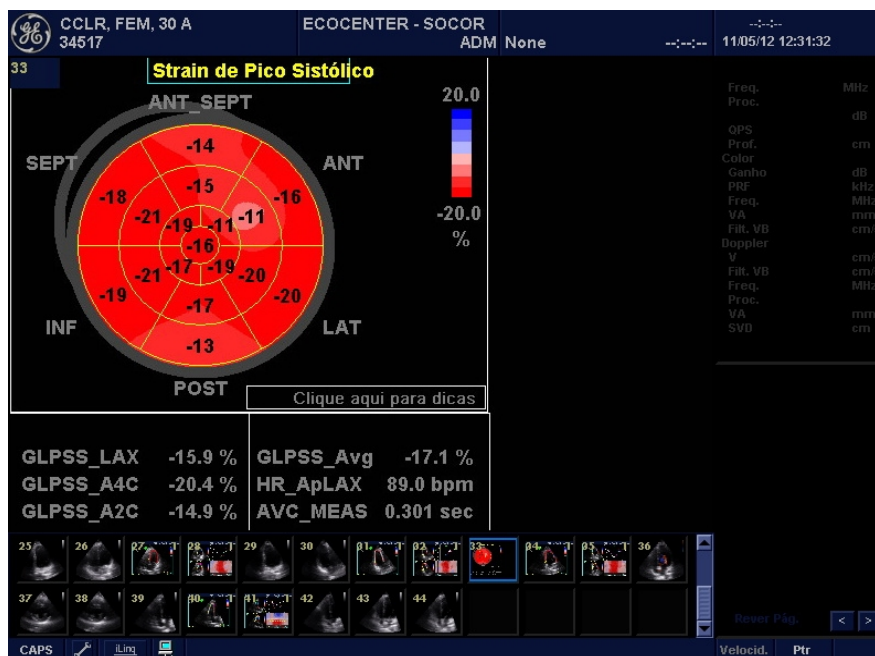


FIGURA 12 - Análise do *strain* longitudinal. Imagem no formato *bull's eye*.

Fonte: Imagem adquirida de um indivíduo participante do estudo (número 06).

As evidências da acurácia, aplicabilidade clínica e validação do método são crescentes na literatura. O método mostrou boa concordância interobservador (7% a 11,8%) e intraobservador (3,6% a 5,6%), além de boa correlação com a RNM ($r = 0,90$, $p < 0,001$ para *strain* longitudinal e $r = 0,79$ e $p < 0,001$ para *strain* radial), considerada o padrão-áureo para análise de deformação, tanto em segmentos normais quanto em áreas isquêmicas do miocárdio¹¹.

O método pode ser empregado em 98% de segmentos normais e 87% de segmentos infartados¹²⁴.

Diversos estudos demonstraram que o método tem altas sensibilidade e especificidade no diagnóstico de infarto do miocárdio¹²⁴, identificação de áreas isquêmicas; além de identificar disfunção sistólica do VE subclínica em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica⁹.

Em relação à análise da função contrátil do VD, pouco se conhece ainda, apesar do crescente número de trabalhos avaliando esta câmara. Teske *et al.*

demonstraram a aplicabilidade técnica do método ao avaliar o VD de atletas de alto desempenho e controles sadios¹²⁸.

Também Felix *et al.*, avaliando 72 pacientes sadios, demonstraram a boa reprodutibilidade e fácil aplicação do método e sua correlação com parâmetros convencionais ($r = 0,64$; $p < 0,001$ para DAT e onda S do Doppler tecidual tricúspide lateral). Além disso, o grupo definiu o ponto de corte de -16% para diagnóstico de disfunção do VD, com boa sensibilidade e especificidade¹³.

Meris *et al*, ao comparar o *strain* a fração de mudança de área e o deslocamento do anel tricúspide em pacientes com disfunção ventricular e em controles sadios demonstraram boa correlação entre o novo método e esses dois parâmetros na identificação da disfunção do VD ($r = - 0,83$, $p \Rightarrow 0,001$ e $r = - 0,73$, $p < 0,001$, respectivamente). O grupo mostrou, ainda, que pacientes com HP apresentavam valores de *strain* global inferiores, porém sem redução significativa do *strain* global segmentar¹²⁹.

Justificativa do estudo

A HAP é uma doença grave, debilitante, que cursa com disfunção ventricular direita progressiva e morte. Em nosso meio a esquistossomose mansônica é uma importante causa de HAP, com envolvimento cardiopulmonar na sua forma hepatoesplênica. O ecocardiograma convencional tem papel definido na abordagem dos pacientes com HAP, mas a avaliação da função ventricular direita apresenta várias limitações técnicas. O *strain* bidimensional constitui uma nova técnica ecocardiográfica que permite análise mais acurada da contratilidade miocárdica. Entretanto, a função ventricular direita analisada pelo *strain* bidimensional no contexto da HAP, especialmente secundária a esquistossomose mansônica, não se encontra bem definida. Além disso, o impacto da sobrecarga pressórica na função do ventrículo esquerdo precisa ser estudado, uma vez que a identificação precoce de disfunção miocárdica tem implicações clínicas e terapêuticas.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Estudar a função ventricular esquerda e direita nos pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

3.2 Objetivos secundários

- Identificar os principais fatores que se correlacionam com a função ventricular direita na hipertensão arterial pulmonar;
- Verificar se existe diferença dos parâmetros clínicos, ecocardiográficos e hemodinâmicos entre os pacientes com HP secundária à esquistossomose mansônica em relação às outras causas de hipertensão arterial pulmonar que compõem o grupo I da classificação da OMS;
- Avaliar a função ventricular esquerda, utilizando as três modalidades do *strain bidimensional*, nos pacientes com hipertensão arterial pulmonar;
- Descrever os parâmetros associados à capacidade funcional nos pacientes com hipertensão arterial pulmonar;
- Verificar a associação entre a capacidade funcional e a função do ventrículo direito nos pacientes portadores de hipertensão arterial pulmonar;
- Identificar os fatores determinantes dos níveis séricos do peptídeo natriurético cerebral nos pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

4. METODOLOGIA

4.1 Pacientes

Foram selecionados 37 indivíduos provenientes do ambulatório de circulação pulmonar do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) e do Hospital Júlia Kubitscheck - FHEMIG, no período de dezembro de 2010 a fevereiro de 2012.

4.1.1 Critérios de inclusão

- Idade entre 18 e 60 anos;
- Diagnóstico de Hipertensão Arterial Pulmonar (grupo I da Classificação de Hipertensão Pulmonar);
- Concordância voluntária e por escrito de participação no estudo

4.1.3 Critérios de exclusão

- Pacientes dos grupos II a V da Classificação de Hipertensão Pulmonar.
- Doença primária do ventrículo direito.
- Doenças cardíacas associadas, como insuficiência coronariana, cardiomiopatia dilatada e valvopatias.
- Ritmo não sinusal (fibrilação atrial, flutter atrial ou marcapasso).

Todos os pacientes elegíveis para o estudo submeteram-se à entrevista e exame clínico, avaliando-se os critérios de inclusão e exclusão. Os selecionados foram submetidos ao ecocardiograma e tiveram amostra de sangue coletada para realização de dosagem do BNP. Para isso, eles foram encaminhados para o ECOCENTER, Hospital Socor.

Trinta e oito indivíduos saudáveis, assintomáticos, sem história de cardiopatia, com exame clínico, eletrocardiograma e ecocardiograma normais, com idade semelhante à dos casos foram selecionados para constituir o grupo-controle.

4.2 Métodos

4.2.1 Avaliação clínica

Todos os participantes foram avaliados clinicamente, obtendo-se a história clínica passada e atual, medicamentos em uso, existência de quaisquer sintomas ou sinais sugestivos de insuficiência cardíaca (pressão venosa elevada, edema, hepatomegalia, terceira e quarta bulhas cardíacas e crepitações pulmonares).

Foi empregada a classificação funcional modificada pela OMS, previamente descrita.

A pressão arterial foi aferida pelo método auscultatório, por meio de esfigmomanômetro do tipo aneroide da marca Tycos® e do estetoscópio Littmann®, com o paciente em decúbito dorsal, assentado e em ortostatismo. Respeitou-se o intervalo de três minutos entre as medidas nas diversas posições e foi considerada pressão sistólica a que correspondia ao primeiro som de Korotkoff e diastólica o desaparecimento do último som, conforme a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial¹³⁰. A ausculta cardíaca foi realizada durante dois minutos, procurando-se identificar distúrbios do ritmo, bulhas acessórias (B3 e B4) e sopros.

4.2.2 Ecocardiograma

O estudo ecocardiográfico consistiu no emprego do modo-M, bidimensional, Doppler em cores, pulsado, contínuo, Doppler tecidual, *strain* bidimensional radial, circunferencial e longitudinal. Utilizou-se aparelho de ultrassom, Vivid 7

(*General Electric Company Healthcare*) equipado com um transdutor eletrônico de frequência variável de 4-12MHz de alta resolução e as análises foram realizadas *off-line* em *software* específico (*Echopac Advanced Analysis Technologies, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA*) para monitoramento semiautomático da função por imagem (*Automatic Function Imaging -AFI*) do *strain* bidimensional. Os estudos ao modo M foram guiados pela imagem bidimensional. Todas as medidas foram feitas conforme as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia¹³¹.

Ao ecocardiograma bidimensional, foram obtidos cortes padronizados, paraesternal, longitudinal e transverso, além dos cortes apicais em duas, três, quatro e cinco câmaras. Foram feitos cortes intermediários, quando necessário, para melhor avaliação das câmaras cardíacas. Foram descritas a morfologia das câmaras cardíacas, textura miocárdica e contratilidade das paredes. A análise pelo Doppler se fez utilizando-se as modalidades pulsado e contínuo, em cores e tecidual.

Para a realização do *strain* bidimensional radial e circunferencial, foram adquiridos cliques de três ciclos cardíacos nos cortes paraesternal transversal no nível da valva mitral, músculos papilares e ápex do ventrículo esquerdo. Os cliques nos cortes apical três câmaras, quatro câmaras e duas câmaras foram obtidos para avaliação do *strain* longitudinal. Cliques do corte apical quatro câmaras, com enfoque no ventrículo direito, proporcionam melhor análise dessa cavidade. Foi realizada manualmente a marcação dos eventos pela abertura e fechamento da valva aórtica, definindo assim sístole e diástole, necessárias para a mensuração pelo *software*.

Em seguida, os cliques obtidos foram enviados para o *software Echopac* para a realização da medida semiautomática do *strain* bidimensional. Para adequada avaliação pelo *Echopac*, a velocidade de quadros (*frame rate*) mínima deveria ser de 30Hz, sendo utilizada no presente estudo a frequência entre 70 e 110Hz. Estabeleceram-se, sequencialmente, em cada um dos cliques adquiridos, os pontos para o delineamento automático, seguindo-se orientações previamente estabelecidas pelo fabricante. Caso o *software*

rejeitasse algum dos segmentos, reiniciava-se a análise ou editava-se a marcação já existente, pelo reposicionamento de algum ponto que se julgava visualmente estar fora da posição ideal, ou seja, na borda do endocárdio para o ponto mais interno ou no miocárdio para o ponto médio.

4.2.3 Análise do BNP

Uma pequena amostra de sangue de uma das veias do antebraço foi coletada de forma asséptica para a dosagem dos níveis séricos de BNP. O exame foi realizado no mesmo dia do ecocardiograma.

Os pacientes foram orientados sobre os cuidados com o local de punção, assim como sobre possíveis complicações, como a ocorrência de hematomas ou de infecção do sítio de punção.

4.2.4 Teste da caminhada de seis minutos

O teste da caminhada era realizado como parte da assistência dos pacientes com HAP. A rotina de acompanhamento do ambulatório de circulação pulmonar do Hospital das Clínicas inclui a realização desse exame no mesmo dia da consulta ambulatorial, enquanto no ambulatório do Hospital Júlia Kubitscheck, ele é realizado na semana que antecede a consulta. Em ambas as situações, o teste é realizado por profissionais habilitados, cumprindo-se todas as recomendações de segurança na execução do mesmo.

O resultado foi obtido de forma retrospectiva. Tentou-se realizar o ecocardiograma num período máximo de até 15 dias da realização do teste da caminhada.

4.2.5 Revisão de prontuários

Foi realizada busca de dados referentes ao cateterismo cardíaco direto, realizado por ocasião do diagnóstico de HAP nos pacientes, quando esse resultado não se encontrava com os mesmos.

4.3 Análise estatística

As variáveis qualitativas foram analisadas pela estatística descritiva, sendo elaboradas as distribuições de frequência. Para as variáveis quantitativas contínuas foram calculadas as médias e desvios-padrão ou mediana e intervalo interquartil, conforme distribuição da variável. Compararam-se as variáveis entre os pacientes e controles através de testes estatísticos apropriados (como o qui-quadrado, teste “t” de Student e de Mann-Whitney). A escolha do teste estatístico a ser empregado (paramétrico ou não paramétrico) na avaliação das variáveis ocorreu após análise de distribuição normal das variáveis pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Empregou-se o modelo de regressão linear para analisar as variáveis que se correlacionaram com o BNP e com o teste da caminhada de seis minutos. Em todos os testes, utilizou-se a probabilidade de significância $p < 0,05$ como necessária para rejeição da hipótese nula. Adotou-se o *software Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 18.0.

4.4 Considerações éticas

Foram consideradas as recomendações da Organização Mundial de Saúde e da Declaração de Helsinque de 1975, assim como a Resolução 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos do Ministério da Saúde, no sentido de se salvaguardarem os direitos e o bem-estar das pessoas estudadas. Os exames foram realizados apenas após a leitura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo paciente e obtida a concordância voluntária em participar do estudo (Anexo A). Durante a realização destes, foram tomadas todas as

medidas possíveis para minimizar o possível desconforto inerente aos procedimentos, bem como para garantir a privacidade dos participantes.

Ao fim da avaliação, todos os pacientes receberam, por escrito, os resultados dos exames realizados, assim como as recomendações e encaminhamentos apropriados.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa das instituições responsáveis (Anexo B).

5 RESULTADOS

5.1 Características gerais da população estudada

Foram selecionados 37 pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar e 38 indivíduos saudáveis para o grupo controle. As características demográficas e clínicas dos pacientes comparando-os ao grupo controle estão dispostas na tabela 5.

TABELA 5
Características demográficas e clínicas dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar e dos indivíduos saudáveis

Variáveis*	Casos	Controles	Valor de p
Idade (anos)	46,4 ± 14,8	44,0 ± 9,1	0,391
Sexo			
Masculino	09 (24)	22 (58)	0,003
Feminino	28 (75)	16 (42)	
Superfície corpórea (m ²)	1,7 ± 0,27	2,0 ± 0,19	0,007
Frequência cardíaca (bpm)	72,3 ± 11,2	65,8 ± 9,1	0,008
Pressão arterial sistólica (mmHg)	110 [110/120]	120 [117/136]	p < 0,001
Pressão arterial diastólica (mmHg)	70 [67/80]	85 [80/90]	p < 0,001

*Os dados foram tabulados como número e porcentagem, valor médio ± desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartilico.

bpm: batimento por minuto; m²: metro quadrado; mmHg: milímetros de mercúrio.

Houve predomínio de mulheres no grupo de pacientes em relação ao controle. O grupo controle apresentava níveis pressóricos mais elevados, porém dentro dos limites de normalidade.

Vinte e um pacientes (56%) encontravam-se em classificação funcional I e II da OMS e 16 pacientes (43%) nas classes III e IV.

Com relação à etiologia da HAP, 16 pacientes (43%) apresentavam HAP secundária a esquistossomose mansoni, 11 pacientes (30%) eram portadores

de HAP idiopática, seis (16%) HAP associada a cardiopatias congênitas e quatro (11%) HAP associada a doenças do tecido conjuntivo.

Quinze pacientes encontravam-se em terapia específica para HAP, sendo 10 em uso de sildenafil e cinco em uso de bosentana. Outras classes de medicamentos utilizadas foram os diuréticos (24 pacientes), antidepressivos (quatro pacientes), inibidores da ECA (oito pacientes), digitálicos e inibidor de bomba de prótons (sete pacientes em cada), além de bloqueadores do receptor de angiotensina (seis pacientes). Entre os seis pacientes em uso de varfarina, três possuíam o diagnóstico de HAP idiopática.

Realizou-se ecocardiograma convencional em todos os pacientes incluídos no estudo. As medidas dos diâmetros do ventrículo esquerdo foram aferidas pelo modo M, guiadas pelo bidimensional. A tabela 6 mostra os parâmetros de função sistólica e diastólica do VE dos casos, comparando-se ao grupo controle.

TABELA 6

Comparação das características ecocardiográficas do ventrículo esquerdo dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar e dos indivíduos saudáveis

Parâmetros ecocardiográficos *	Casos	Controles	Valor de p
Diâmetro diastólico do VE (mm)	43,4 ± 8,3	47,1 ± 5,5	0,037
Diâmetro sistólico do VE (mm)	26,4 ± 7,3	28,6 ± 4,2	0,141
Espessura do septo interventricular (mm)	8,5 [7/9]	9,0 [8/10]	0,015
Espessura da parede posterior (mm)	8,0 [7/9]	9,0 [9/10]	< 0,001
Fração de ejeção do VE (%)	70,0 ± 8,3	69,6 ± 5,4	0,797
Fração de encurtamento do VE (%)	38,5 [35/43]	38,5 [36/41]	0,745
Diâmetro do AE (mm)	37,8 ± 6,0	33,2 ± 3,9	< 0,001
Velocidade da onda E mitral (cm/s)	64,0 [50/81]	76,6 [64/92]	0,005
Velocidade da onda A mitral (cm/s)	64,6 ± 18,7	56,0 ± 14,0	0,028
Relação E/A [†]	1,0 [1,0/1,3]	1,3 [1,2/1,6]	0,003
Tempo de desaceleração da onda E (ms)	212,5 [179/257]	185,5 [171/214]	0,051
Velocidade da onda e' septal (cm/s)	6,3 [5/8]	7,9 [6/9]	0,009
Velocidade da onda e' lateral (cm/s)	10,2 ± 3,3	10,5 ± 2,6	0,648
Relação E/e' lateral	7,4 ± 4,3	7,6 ± 2,0	0,080

*Os dados foram tabulados como valor médio ± desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartilico.

O diâmetro do átrio esquerdo foi maior entre os casos. Diversos parâmetros relacionados à contratilidade e função diastólica do VE foram avaliados em relação ao grupo controle. A função sistólica do ventrículo esquerdo estava normal em todos os pacientes, com redução do diâmetro diastólico em relação ao grupo controle. Não foi evidenciada presença de alteração da contratilidade segmentar do ventrículo esquerdo que evidenciasse coronariopatia ou outras doenças que não a HAP.

O septo interventricular apresentou movimentação anômala, mas com espessamento normal durante a sístole. Apesar da diferença estatística encontrada, os valores de espessura do septo e da parede posterior encontravam-se dentro dos limites de normalidade.

Os parâmetros de análise da função diastólica também estavam normais, com uma tendência a disfunção diastólica entre os casos em relação aos controles. A onda e' aferida na parede septal do VE foi menor nos casos, mas sem diferença da relação E/e' lateral entre os grupos.

Entre os pacientes com HAP, o ventrículo direito encontrava-se dilatado. As variáveis ecocardiográficas empregadas para a análise da função ventricular direita estão dispostas na Tabela 7.

TABELA 7

Comparação das características ecocardiográficas do ventrículo direito entre os pacientes com hipertensão arterial pulmonar e dos indivíduos saudáveis

Parâmetros ecocardiográficos *	Casos	Controles	Valor de p
Diâmetro diastólico do VD (mm)	36,5 ± 10,3	17,4 ± 4,5	< 0,001
Velocidade da onda S (cm/s)	10,9 ± 2,5	9,9 ± 1,5	0,063
Velocidade da onda E' (cm/s)	9,1 ± 3,6	10,0 ± 2,6	0,304
Velocidade da onda A' (cm/s)	12,2 ± 5,0	10,7 ± 2,0	0,123
Velocidade máxima da RT (m/s)	4,3 ± 0,9	2,1 ± 0,1	< 0,001
Pressão sistólica na artéria pulmonar (mmHg)	87 [65/115]	24,3 [22/25]	< 0,001

*Os dados foram tabulados como valor médio ± desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartilico.

Outros parâmetros ecocardiográficos para avaliar a função do VD foram também estudados: fração de ejeção do VD (44,4 ± 13,5%), deslocamento do anel tricúspide (16,5 ± 3,0 mm). A fração de mudança de área (33,5 ± 16,2%) e o índice de performance miocárdica (índice de Tei) (0,51 ± 0,20) mostraram-se comprometidos nestes pacientes.

As valvas apresentavam características morfológicas normais, com regurgitação tricúspide leve em 33 pacientes (89%), e moderada em quatro pacientes (11%). Não se observou regurgitação tricúspide grave nessa serie de pacientes. A grande maioria dos pacientes (94%) apresentava regurgitação pulmonar leve. Regurgitação valvar mitral leve esteve presente em 23 (62%) e

moderada em um paciente (2%). Regurgitação valvar aórtica foi identificada em apenas 06 pacientes (16%).

5.2 Avaliação da capacidade funcional

A capacidade funcional foi avaliada, de forma objetiva, empregando-se o teste da caminhada de seis minutos. A distância média percorrida foi de 441 metros e apenas quatro pacientes caminharam menos que 300 metros. Os fatores determinantes da capacidade funcional estão dispostos na tabela 8.

Não se observou associação entre a classe funcional da OMS e a distância percorrida em seis minutos. A distância caminhada foi de 460 ± 96 metros nos pacientes em classe I e II e 403 ± 130 metros nos pacientes em classe III e IV ($p = 0,183$).

De forma semelhante, não se observou correlação entre a distância caminhada e os parâmetros ecocardiográficos de avaliação da função ventricular direita.

TABELA 8

Fatores determinantes da capacidade funcional nos pacientes com hipertensão arterial pulmonar estudados

Teste da caminhada de 6 minutos	r	Valor de p
<i>Análise univariada</i>		
Idade (anos)	-0,440	0,008
Área do átrio direito (cm ²)	-0,448	0,007
E/e' do VD	-0,385	0,039

Na análise multivariada, a idade e a área do átrio direito foram as variáveis independentemente associadas à distância caminhada. A correlação entre a distância caminhada e a área do átrio direito está demonstrada na Figura 13.

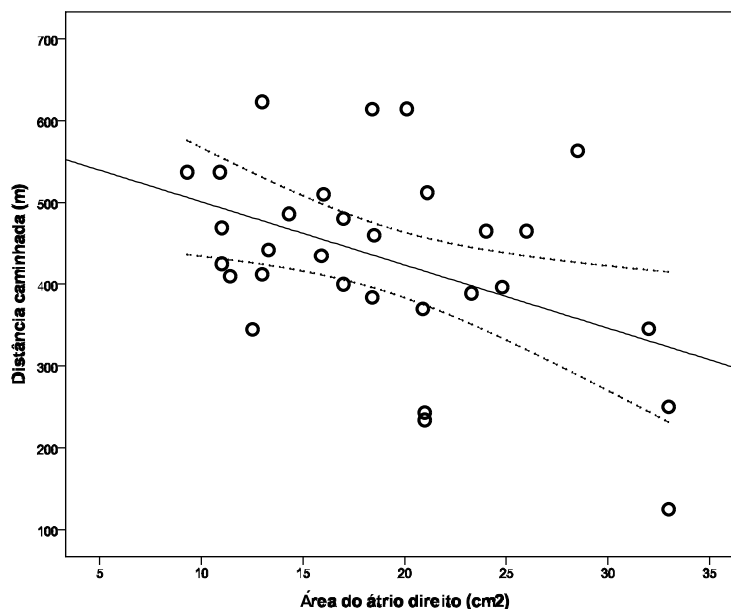


Figura 13: Correlação entre distância caminhada em seis minutos e a área do átrio direito nos pacientes com hipertensão pulmonar estudados.

5.3 Determinantes dos níveis séricos do BNP

A dosagem do BNP foi realizada no mesmo dia do ecocardiograma. Os níveis séricos do BNP encontravam-se normais em aproximadamente 50% dos pacientes. Em relação às variáveis clínicas e demográficas analisadas, a idade correlacionou-se com os níveis séricos de BNP.

Entre os vários parâmetros ecocardiográficos de avaliação do ventrículo direito empregados no estudo, foi evidenciada correlação apenas com a resistência vascular pulmonar estimada pelo ecocardiograma e a velocidade da onda S do Doppler tecidual.

Não houve correlação entre os níveis séricos do BNP e a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos. A tabela 9 mostra os fatores determinantes dos níveis séricos do BNP nos pacientes com hipertensão pulmonar.

TABELA 9

Fatores determinantes dos níveis séricos do BNP nos pacientes com hipertensão arterial pulmonar estudados

BNP	r	Valor de p
<i>Análise univariada</i>		
Idade (anos)	0,372	0,032
Área do átrio direito (cm ²)	0,490	0,031
E/e' do VD	-0,296	0,071
Resistência vascular pulmonar (uW) *	0,466	0,008
Velocidade onda S Doppler tecidual (cm/s)	-0,456	0,010

*estimada pelo ecocardiograma.

Na análise multivariada, apenas a idade e a resistência vascular pulmonar mostraram-se independentemente associadas ao BNP. A figura 14 mostra a correlação entre a resistência vascular pulmonar e o BNP.

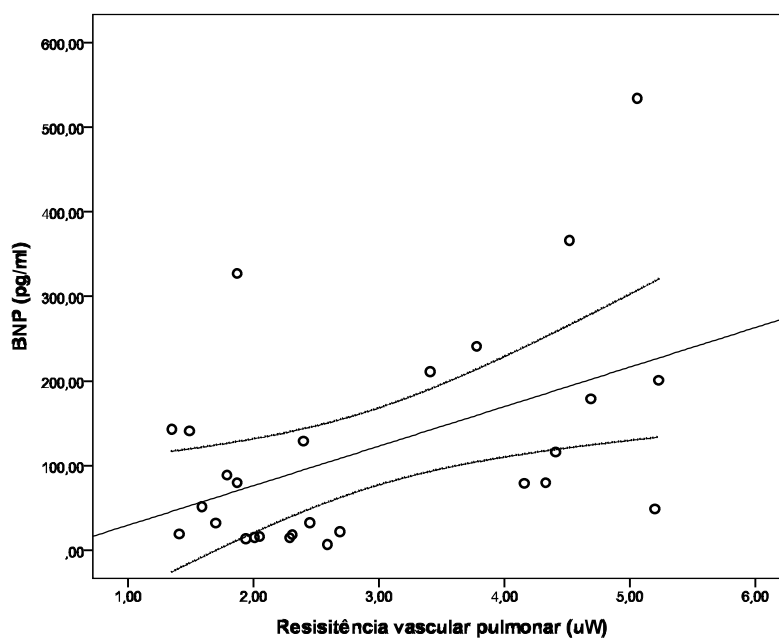


Figura 14: Correlação entre BNP e resistência vascular pulmonar.

5.4 Avaliação dos pacientes conforme a etiologia da hipertensão arterial pulmonar

Os pacientes foram posteriormente estratificados de acordo com a etiologia da HAP em dois grupos: HAP esquistossomótica (16) e HAP não esquistossomótica (21). As características clínicas, demográficas e ecocardiográficas foram comparadas entre os grupos (tabela 10).

A pressão arterial pulmonar foi semelhante entre os grupos, mas a resistência vascular foi maior no grupo com HAP não esquistossomótica. O deslocamento do anel tricúspide estava normal entre os pacientes com esquistossomose. A fração de mudança de área do VD apresentou valor limítrofe, com tendência a estar reduzida no grupo não esquistossomótico.

TABELA 10
Comparação entre os 16 pacientes com HAP esquistossomótica e os 21 pacientes
pertencentes ao grupo HAP não esquistossomótica

Parâmetros*	HAP esquistossomótica	HAP não esquistossomótica	Valor de p
Características gerais			
Idade (anos)	44,8 ± 10,3	47,7 ± 17,7	0,547
Sexo			0,458
Masculino	05 (31)	04 (19)	
Feminino	11 (69)	17 (81)	
BNP [†] (pg/ml)	80,0 [18/195]	79,6 [20/156]	0,903
Teste da caminhada de seis minutos (m)	472, 8 ± 83,4	399,6 ± 129,8	0,088
Dados ecocardiográficos*			
Área do AD (cm ²)	17,2 ± 4,8	19,5 ± 7,5	0,301
Diâmetro diastólico do VD (mm)	37 ± 11,9	36,2 ± 9,2	0,854
Diâmetro do VD (mm)			
Basal	45,8 ± 9,5	46,3 ± 6,8	0,988
Médio	38,1 ± 12,5	37,0 ± 9,5	0,690
Longitudinal	71,9 ± 11,9	73,4 ± 11,2	0,782
Tronco da artéria pulmonar (mm)	31,6 ± 6,7	30,0 ± 8,4	0,543
Fração de ejeção do VE (%)	70,1 ± 8,7	69,6 ± 8,2	0,962
Fração de ejeção do VD (%)	47,0 ± 12,3	44,4 ± 13,4	0,544
Fração de mudança de área do VD (%)	37,6 ± 16,7	28,6 ± 12,3	0,068
Velocidade da onda S (cm/s)	11,4 ± 2,6	10,4 ± 2,3	0,162
RVP (uW) [†]	1,9 [1,7/3,1]	3,6 [2,3/4,5]	0,008
PSAP (mmHg) [†]	75 [59/109]	93,5 [71/119]	0,214
PSAP (mmHg) [#]	108,7 ± 29,7	98,3 ± 26,3	0,325
Deslocamento do anel tricúspide (mm)	18,2 ± 3,3	15,2 ± 3,1	0,008
Índice de Tei	0,50 ± 0,23	0,41 ± 0,13	0,283

*Os dados foram tabulados como número e percentagem, valor médio ± desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartilico. [†] estimada pelo ecocardiograma; [#] medida pelo cateterismo cardíaco. AD = átrio direito; PSAP = pressão sistólica na artéria pulmonar; RVP = Resistência vascular pulmonar; Tei = índice de Tei; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

5.5 Estudo da função ventricular pelo *strain* bidimensional

5.5.1 Análise da função do ventrículo direito

As medidas do *strain* bidimensional foram obtidas nas imagens pós-processadas, utilizando-se o *software* echopac. Entre as imagens arquivadas, houve dificuldade técnica para se obter o *strain* radial do ventrículo esquerdo em dois exames (5,4% da amostra) e para o *strain* longitudinal do VD em um exame (2,7%).

Os valores do *strain* do ventrículo direito nos pacientes com HAP e no grupo controle foram comparados na tabela 11.

TABELA 11
Comparação entre as medidas do *strain* bidimensional do ventrículo direito entre os pacientes com hipertensão arterial pulmonar e os indivíduos saudáveis

<i>Strain*</i>	Casos	Controles	Valor de p
Septo interventricular (%)	17,4 ± 4,5	27,6 ± 4,0	< 0,001
Parede livre do VD (%)	14,6 ± 3,9	18,7 ± 5,0	< 0,001
<i>Strain</i> longitudinal global do VD (%)	16,0 ± 4,1	23,1 ± 3,2	< 0,001

*Os dados foram tabulados como valor médio ± desvio-padrão.

Como esperado, o *strain* global do ventrículo direito encontrou-se significativamente reduzido nos casos em relação aos controles. Realizou-se a análise separadamente do *strain* da parede livre e da parede septal do VD para verificar a influência do septo no *strain* global. Entretanto, mesmo excluindo a parede septal, o *strain* global permaneceu reduzido nos casos em relação aos controles. .

Os fatores determinantes da função do ventrículo direito pelo *strain* foram posteriormente analisados. Observou-se correlação entre alguns índices de

desempenho sistólico do ventrículo direito tradicionalmente empregados com o *strain* longitudinal global, assim como com o BNP (TAB. 12).

TABELA 12
Determinantes do *strain* global do ventrículo direito nos pacientes com hipertensão arterial pulmonar

<i>Strain</i> longitudinal do VD	r	Valor de p
<i>Análise univariada</i>		
BNP (pg/dl)	0,381	0,028
Área do átrio direito (cm ²)	- 0,491	0,009
Diâmetro diastólico do VD (mm)	- 0,534	0,004
Diâmetro diastólico do VE (mm)	- 0,247	0,128
Diâmetro sistólico do VE (mm)	- 0,182	0,203
Volume indexado do AE (ml/m ²)	- 0,185	0,199
Fração de ejeção do ventrículo direito (%)	0,365	0,044
Pressão sistólica na artéria pulmonar (mmHg)	- 0,428	0,021
Resistência vascular pulmonar (uW)	- 0,490	0,009
Velocidade da onda e' septal (cm/s)	0,307	0,077
Velocidade da onda e' lateral (cm/s)	0,156	0,238
E/e'médio	- 0,054	0,404

Na análise multivariada, o diâmetro diastólico do VD, o volume indexado do AE e a PSAP correlacionaram-se de forma independente ao *strain* global do VD.

Não houve correlação entre o *strain* do ventrículo direito e a distância percorrida no teste da caminhada de seis minutos, nem com a fração de mudança de área e o índice de Tei do VD.

A Figura 15 ilustra a medida do *strain* bidimensional do VD.

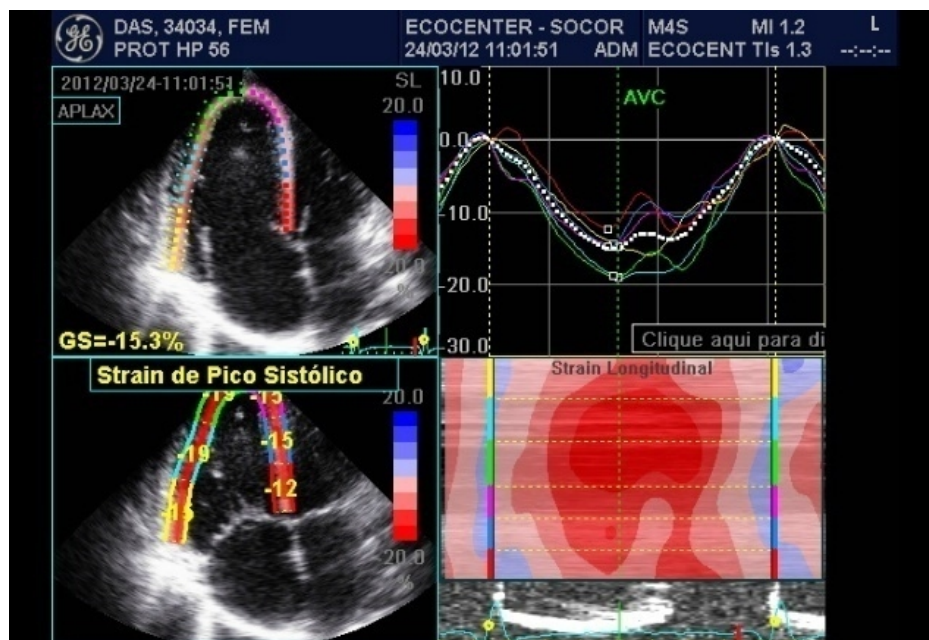


Figura 15: *strain* bidimensional longitudinal do ventrículo direito.
 Fonte: Imagem adquirida de um indivíduo participante do estudo (número 56).

5.5.2 Análise da função do ventrículo esquerdo

As três modalidades do *strain* bidimensional foram estudadas e comparadas ao grupo controle.

As medidas do *strain* bidimensional longitudinal do ventrículo esquerdo nos casos, comparando-se aos controles, estão dispostas na tabela 13.

O *strain* longitudinal mostrou-se reduzido de forma significativa na parede anterior, assim como nas paredes ânterosseptal e septal do VE entre os casos em relação aos controles. O *strain* longitudinal global também foi significativamente menor entre os casos.

TABELA 13

Comparação entre as medidas do *strain* bidimensional longitudinal do ventrículo esquerdo entre os pacientes com hipertensão arterial pulmonar e os indivíduos saudáveis

Paredes*	Casos	Controles	Valor de p
Anterosseptal (%)	17,0 ± 4,2	20,3 ± 3,4	< 0,001
Anterior (%)	16,4 ± 4,9	20,5 ± 3,6	< 0,001
Lateral (%)	17,6 ± 4,8	20,1 ± 2,6	0,012
Posterior (%)	19,3 ± 4,4	20,5 ± 2,6	0,168
Inferior (%)	20,5 ± 5,3	21,9 ± 2,6	0,156
Septal (%)	16,5 ± 3,8	19,7 ± 2,4	< 0,001
<i>Strain</i> longitudinal global (%)	17,9 ± 2,8	20,5 ± 1,9	< 0,001

*Os dados foram tabulados como valor médio ± desvio-padrão.

A avaliação do *strain* bidimensional radial ressaltou a diferença entre os grupos quanto à contratilidade segmentar (TAB. 14).

TABELA 14

Comparação entre as medidas do *strain* bidimensional radial nos segmentos do ventrículo esquerdo e do *strain* radial global entre os pacientes com hipertensão arterial pulmonar e os indivíduos saudáveis

Paredes*	Casos	Controles	Valor de p
Anterosseptal (%)	25,6 [18/34]	41,6 [32/58]	< 0,001
Anterior (%)	29,5 ± 11,4	46,0 ± 14,8	< 0,001
Lateral (%)	33,0 ± 12,2	49,8 ± 15,5	< 0,001
Posterior (%)	30,3 ± 12,7	55,8 ± 19,1	< 0,001
Inferior (%)	34,9 ± 12,8	54,7 ± 18,0	< 0,001
Septal (%)	30,1 ± 10,7	48,2 ± 16,9	< 0,001
<i>Strain</i> radial global (%)	29,6 [25/36]	46,3 [39/61]	< 0,001

*Os dados foram tabulados como valor médio ± desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartilico.

A figura 16 ilustra a aquisição do *strain* radial do VE.

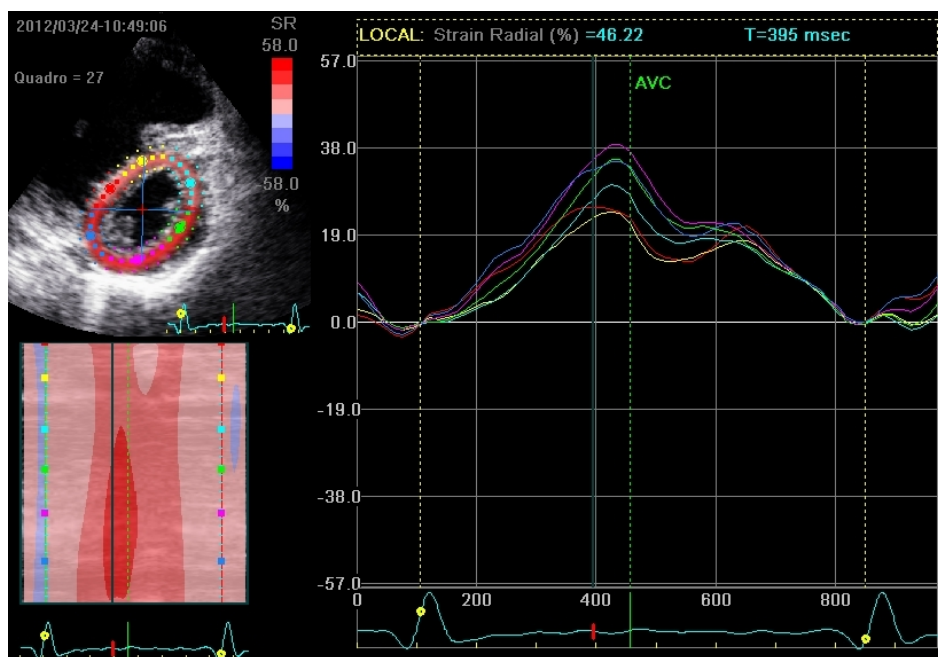


Figura 16: *strain* bidimensional radial do ventrículo esquerdo.
Fonte: Imagem adquirida de um indivíduo participante do estudo (número 56).

TABELA 15

Comparação entre as medidas do *strain* bidimensional circunferencial do ventrículo esquerdo e do *strain* circunferencial global entre os pacientes com hipertensão arterial pulmonar e os indivíduos saudáveis

Paredes*	Casos	Controles	Valor de p
Anterosseptal (%)	20,3 ± 7,2	22,9 ± 5,0	0,093
Anterior (%)	18,3 ± 6,2	17,8 ± 4,6	0,704
Lateral (%)	13,5 ± 5,6	14,6 ± 6,1	0,464
Posterior (%)	13,6 [11/18]	13,2 [10/16]	0,420
Inferior (%)	16,3 [12/21]	18,4 [14/20]	0,322
Septal (%)	20,8 ± 10,3	25,0 ± 4,5	0,040
<i>Strain</i> circunferencial global (%)	16,9 [14/20]	18,3 [16/21]	0,194

*Os dados foram tabulados como valor médio ± desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartilico.

O *strain* circunferencial foi significativamente diferente entre os grupos apenas na parede septal, sem correspondente alteração no valor do *strain* global (TAB. 15).

Para avaliar a influência do septo interventricular sobre os valores do *strain* do VE, foi calculado o valor do *strain* bidimensional excluindo a parede septal. Ainda assim, houve diferença significativa no *strain* longitudinal e radial entre os grupos (TAB. 16). Para o *strain* circunferencial, não houve diferença estatisticamente significativa.

TABELA 16

Comparação do *strain* bidimensional do ventrículo esquerdo entre os grupos casos e controles, excluída a parede septal

Paredes*	Casos	Controles	Valor de p
<i>Strain</i> longitudinal global (%)	18,5 ± 3,2	20,7 ± 1,9	< 0,001
<i>Strain</i> radial global (%)	30,9 ± 10,6	49,9 ± 15,5	< 0,001
<i>Strain</i> circunferencial global (%)	15,6 [13/18]	16,2 [13/18]	0,735

*Os dados foram tabulados como número e percentagem, valor médio ± desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartilico.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo empregou vários parâmetros ecocardiográficos para analisar a função ventricular esquerda e direita nos pacientes com hipertensão arterial pulmonar. Comparando-se a um grupo controle com idade semelhante, observou-se comprometimento de ambos os ventrículos nesses pacientes, ressaltando a relevância do ecocardiograma na abordagem de pacientes com hipertensão arterial pulmonar. Além disso, esse estudo evidenciou que o *strain* bidimensional pode identificar o envolvimento incipiente do ventrículo esquerdo na HAP.

Estratificando os pacientes conforme a etiologia, verificou-se que a HAP secundária à esquistossomose mansônica apresentava menor resistência vascular pulmonar, tendência a melhor capacidade funcional e disfunção ventricular direita mais leve, apesar de níveis semelhantes de pressão na artéria pulmonar.

6.1 Avaliação da capacidade funcional na hipertensão arterial pulmonar

A capacidade funcional foi avaliada objetivamente através da distância percorrida no teste da caminhada de seis minutos. A idade dos pacientes e a área do átrio direito associaram-se independentemente à distância percorrida no teste. O *strain* global do VD não apresentou correlação significativa com o resultado do teste da caminhada.

Fukuda *et al.* Analisou a correlação entre *strain* global do VD e a distância caminhada em pacientes com hipertensão pulmonar de outras etiologias e encontraram associação significativa entre a distância caminhada e o *strain* da parede livre do VD¹³².

De forma semelhante ao nosso estudo, Dambrauskaite *et al* avaliaram o *strain* bidimensional de 27 pacientes com HP de diferentes grupos, não sendo encontrada correlação entre esse parâmetro e a distância percorrida no teste da caminhada. Contudo, quando calcularam a distância “esperada”, conseguiu-se demonstrar correlação do valor percentual dessa distância com o *strain* do segmento apical da parede livre ($r = -0,4$; $p = 0,05$)¹³³.

6.2 BNP e a função ventricular direita

O BNP, outro importante marcador de prognóstico da HAP³⁹, também esteve associado independentemente à idade e à área do átrio direito. Este achado pode corroborar a hipótese de que também a sobrecarga de pressão no átrio contribua para a produção do BNP, e não apenas no ventrículo.

Os níveis séricos de BNP no diagnóstico da HAP, bem como a realização de medidas seriadas durante o seguimento desses pacientes têm grande valor prognóstico^{39, 134}. Sendo um estudo transversal, não foi possível verificar a existência da associação do *strain* do VD, ou mesmo do VE com o comportamento do BNP entre os pacientes com HAP. Leutche *et al* demonstraram a associação entre a variação dos níveis séricos do BNP e as mudanças ocorridas nos parâmetros hemodinâmicos e funcionais no decorrer da doença¹³⁴.

6.3 Função ventricular direita avaliada pelo *strain* bidimensional

O *strain* ventricular direito mostrou-se comprometido de forma significativa nos pacientes com hipertensão arterial pulmonar, achado que se manteve quando a parede septal foi excluída da análise. Além disso, verificou correlação positiva com a fração de ejeção do VD, método estabelecido para avaliação da função ventricular direita. Dessa forma, o *strain* pode ser útil na avaliação do desempenho desta câmara no contexto da HAP.

No presente estudo, o *strain* do VD também se correlacionou a dois parâmetros hemodinâmicos sabidamente comprometidos pela doença: a pressão sistólica da artéria pulmonar e a resistência vascular pulmonar estimadas pelo ecocardiograma. Além disso, houve correlação positiva entre o *strain* longitudinal do VD e o BNP. Utsunomiya *et al*, através do *strain* obtido pelo Doppler tecidual identificaram correlação significativa entre o *strain* da parede livre do VD, a resistência vascular pulmonar, os níveis séricos de BNP e a distância percorrida no TC6M¹³⁵. Não foi demonstrada nessa série de pacientes analisada a associação entre o *strain* do VD e o teste da caminhada de seis minutos.

Puwanant *et al*. demonstraram que o *strain* longitudinal da parede livre do VD e o *strain* longitudinal septal do VE apresentaram correlação com a medida da PSAP em pacientes com hipertensão pulmonar¹³⁶.

López-Candales *et al* já havia demonstrado a capacidade do *strain* em identificar disfunção regional do VD em pacientes com HP leve, mesmo quando o VD estava normal pelos parâmetros da ecocardiografia convencional¹³⁷.

Achados semelhantes foram descritos por Dambrauskaite *et al*, ao comparar de forma segmentar a medida do *strain* bidimensional da parede livre do VD com os demais parâmetros ecocardiográficos. Houve correlação entre o *strain* do segmento apical da parede livre e a PSAP medida pelo ecocardiograma ($r = 0,82$; $p < 0,001$), as medidas da fraco de mudança de área do VD ($r = -0.59$; $p = 0,01$), deslocamento do anel tricúspide ($r = -0.51$; $p = 0,007$), e o índice de Tei ($r = -0,55$; $p = 0,003$)¹³³.

Kittipovanonth *et al* também demonstraram a capacidade do *strain* em identificar precocemente a disfunção do VD em pacientes com HAP quando os parâmetros convencionais empregados eram normais. Entretanto, a medida do *strain* obtida neste estudo foi derivada do Doppler tecidual, e não pelo *speckle-tracking*¹³⁸.

Contudo, mesmo com as limitações do Doppler tecidual, como a dependência do ângulo, os resultados de estudos realizados empregando-se essa técnica estão de acordo com os achados de vários outros trabalhos realizados com o *strain* bidimensional. Teske *et al* encontraram boa correlação entre o *strain* bidimensional e o *strain* derivado do DT ($r = 0,59$; $p < 0,01$), principalmente quando trata-se de um ventrículo direito com disfunção ($r = 0,77$; $p < 0,01$)¹²⁸.

Conforme previamente evidenciado por Felix *et al*, o *strain* bidimensional é um método reprodutível e de fácil obtenção, além de correlacionar-se com outros parâmetros já consolidados na prática diária¹³. Os resultados descritos confirmam a contribuição do *strain* para a avaliação dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

Os resultados descritos confirmam a contribuição do *strain* para a avaliação rotineira dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

6.4 Função ventricular esquerda avaliada pelo *strain* bidimensional

O *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo mostrou-se reduzido nos pacientes com HAP quando comparados ao grupo controle. Alguns autores postulam que tanto o Doppler tecidual quanto o *speckle-tracking* não conseguem distinguir os componentes esquerdo e direito do septo interventricular, o que justificaria os valores reduzidos do *strain* global do VE nos pacientes com disfunção ventricular direita. Entretanto, para verificar o efeito dessa limitação técnica, foram excluídas da avaliação as paredes septal e ânterosseptal. Ainda assim as diferenças do *strain* longitudinal do VE entre pacientes e grupo controle permaneceram, bem como do *strain* radial. Esses achados enfatizam o papel da contratilidade ventricular esquerda como fator relacionado à redução do *strain* ventricular esquerdo, não atribuído diretamente à movimentação septal.

Puwanant *et al*, avaliando o *strain* longitudinal do VE na hipertensão pulmonar também encontraram valores reduzidos para o *strain* longitudinal septal do VE em relação ao grupo controle¹³⁶, confirmando que a HAP não compromete apenas a função do VD, mas também a geometria do VE. Esses autores ainda evidenciaram menores índices de torção do VE, reforçando a hipótese de que também o VE está comprometido pela sobrecarga pressórica crônica do VD. Também foi demonstrada redução significativa do *strain* circunferencial septal entre os pacientes com HAP, semelhante ao resultado encontrado em nosso estudo.

Os autores propõem que essa diferença no *strain* entre os grupos sejam secundárias à alteração do padrão de movimentação do septo e conseqüente mudança da forma do VE que ocorre nesta doença, e não devido a um comprometimento da contratilidade regional¹³⁶.

Rajdev *et al*, avaliando o *strain* pelo Doppler tecidual de 38 pacientes com hipertensão pulmonar, encontraram valores significativamente reduzidos na parede livre do VD, septo interventricular e parede lateral do VE¹³⁹. Tal achado foi observado mesmo entre os pacientes que apresentavam função ventricular direita normal na avaliação convencional. Assim, demonstraram o potencial do *strain* derivado do Doppler tecidual em determinar disfunção regional do VD e também do VE no contexto da hipertensão pulmonar.

A redução do *strain* do VE em pacientes com HAP revela disfunção precoce, subclínica do ventrículo esquerdo, possivelmente como efeito da interdependência ventricular. São três condições que contribuem para este fenômeno: a presença de uma estrutura comum – o septo interventricular; as restrições impostas pela pouca distensibilidade do pericárdio; a característica “em série” do próprio sistema cardiovascular.

Como efeito, durante a inspiração ocorre um aumento de 20% do fluxo através da valva tricúspide, enquanto observa-se redução de 10% do fluxo trasmitral. O contrário ocorre na expiração.

Também a função diastólica do VE está comprometida na HAP. Há uma restrição ao enchimento ventricular, com prolongamento do relaxamento isovolumétrico e redução do enchimento rápido, como resultado do desvio do septo interventricular em direção à cavidade ventricular esquerda.

Yilmaz *et al*¹⁴⁰, encontrou em pacientes com HP secundária a doença pulmonar obstrutiva crônica e FE normal do VE redução do IPM derivado do Doppler tecidual, achado que eles atribuíram à presença de disfunção diastólica desta câmara.

O comprometimento da função diastólica em paciente com HP secundária a doença pulmonar obstrutiva crônica e FE normal do VE também foi demonstrado por Boussuges *et al*¹⁴¹, que encontraram redução significativa da relação E/A e uma menor contribuição das contração atrial ao enchimento ventricular.

Gurundevan *et al*¹⁴² observaram que pacientes com HP secundária a tromboembolismo crônico e evidências de disfunção diastólica do VE, após serem submetidos a tromboendarterectomia pulmonar, apresentaram reversão da alteração da diástole avaliada pelo ecocardiograma, o que os fez considerar que provavelmente, as anormalidades encontradas refletem mais uma diminuição do enchimento ventricular do que uma disfunção secundária decorrente da hipertrofia do septo interventricular dou compressão do Ve pelo VD dilatado.

Achado semelhante foi descrito por Menzel *et al*¹⁴³, ao identificar normalização da função diastólica ao ecocardiograma em pacientes submetidos à tromboendarterectomia pulmonar. Houve redução da pressão ventricular direita, com redução do diâmetro cavitário e recuperação da função sistólica. A normalização da movimentação septal e o aumento do retorno venoso ao átrio esquerdo sugerem mais uma vez uma alteração funcional e não estrutural do miocárdio do VE.

Portanto, apesar do maior comprometimento do VD pela hipertensão arterial pulmonar, a avaliação da função ventricular esquerda não pode ser negligenciada, uma vez que está demonstrado seu envolvimento nesta doença, com relevância clínica bem estabelecida.

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O número de pacientes incluídos na pesquisa foi pequeno, porém, em concordância com a maioria dos estudos realizados sobre o mesmo tema. Essa mesma limitação pode ter contribuído para a ausência de diferença relacionada à etiologia da HAP.

O *strain* bidimensional é uma tecnologia relativamente nova, e mais estudos são necessários para estabelecer as implicações clínicas e prognósticas do método.

A avaliação da capacidade funcional não foi realizada simultaneamente com o ecocardiograma e com a dosagem do BNP, o que pode limitar as análises de correlação entre essas variáveis.

Por tratar-se de um estudo transversal, o valor prognóstico dos resultados encontrados não pode ser avaliado.

8 CONCLUSÕES

- As funções ventriculares esquerda e direita, avaliadas através de vários parâmetros ao ecocardiograma, encontraram-se comprometidas nos pacientes com HAP em relação ao grupo controle.

- O diâmetro diastólico do ventrículo direito, a pressão sistólica arterial pulmonar e o volume indexado do átrio esquerdo correlacionaram, independentemente, com o *strain* global do ventrículo direito.

- Pacientes com HAP secundária a esquistossomose apresentavam menor resistência vascular pulmonar, tendência a melhor capacidade funcional, e disfunção ventricular direita mais leve, apesar dos níveis semelhantes de pressão na artéria pulmonar.

- Houve redução do *strain* bidimensional do ventrículo esquerdo em relação ao grupo controle, sugerindo que também essa câmara possa estar acometida na HAP, fato que pode ter implicações clínicas e prognósticas relevantes.

- A idade e a área do átrio direito foram as variáveis independentemente associadas à distância caminhada.

- Os principais determinantes do BNP foram a idade e a resistência vascular pulmonar.

O *strain* bidimensional apresentou boa correlação com parâmetros ecocardiográficos já bem estabelecidos para avaliação da função ventricular direita, mostrando-se como ferramenta confiável também para a avaliação do VD.

9 PERSPECTIVAS

- Determinar o valor prognóstico do *strain* bidimensional do ventrículo esquerdo nos pacientes com HAP.
- Estabelecer o papel do *strain* bidimensional na avaliação de resposta ao tratamento da HAP.
- Instituir o *strain* bidimensional do VD e VE como parte da avaliação dos pacientes com suspeita clínica de HAP.
- Comparar o *strain* bidimensional com o exame padrão ouro.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palazzini M, Hoeper M, Sitbon O. Current pulmonary hypertension guidelines and remaining controversies. *Clin Res Cardiol Suppl.* 5 (0):3-8.
2. Price LC, Wort SJ, Perros Fdr, Dorfmueller P, Huertas A, Montani D, et al. Inflammation in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest.* 2012; 141 (1):210-21.
3. Authors/Task Force M, Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009; 30 (20): 2493-2537.
4. dos Santos Fernandes CJC, Jardim CVP, Hovnanian A, Hoette S, Dias BA, Souza S, et al. Survival in Schistosomiasis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56 (9): 715-20.
5. Lapa M, Dias B, Jardim C, Fernandes CJC, Dourado PMM, Figueiredo M, et al. Cardiopulmonary Manifestations of Hepatosplenic Schistosomiasis. *Circulation.* 2009; 119 (11): 1518-23.
6. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation.* 2008; 117 (11): 1436-48.
7. Sato T, Tsujino I, Ohira H, Oyama-Manabe N, Yamada A, Ito YM, et al. Validation Study on the Accuracy of Echocardiographic Measurements of Right Ventricular Systolic Function in Pulmonary Hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012; 25 (3): 280-6.
8. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler Two-dimensional Strain Imaging by Echocardiography: From Technical Considerations to Clinical Applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007; 20 (3): 234-43.
9. Serri K, Reant P, Lafitte M, Berhouet M, Le Bouffos V, Roudaut R, et al. Global and Regional Myocardial Function Quantification by Two-Dimensional Strain: Application in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 1175-1181.
10. Saghir MMD, Areces MMD, Makan MMDF. Strain Rate Imaging Differentiates Hypertensive Cardiac Hypertrophy from Physiologic Cardiac Hypertrophy (Athlete's Heart). *J Am Soc Echocardiogr.* 2007; 20: 151-157.
11. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive Myocardial Strain Measurement by Speckle Tracking

Echocardiography: Validation Against Sonomicrometry and Tagged Magnetic Resonance Imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47 (4): 789-93.

12. Hurlburt HMMD, Aurigemma GPMD, Hill JCRDCS, Narayanan AMD, Gaasch WHMD, Vinch CSMD, et al. Direct Ultrasound Measurement of Longitudinal, Circumferential, and Radial Strain Using 2-Dimensional Strain Imaging in Normal Adults. *Echocardiography*. 2007. 24 (7): 723-731.

13. Felix AdSA, Monica Luiza; Siciliano, Ana Paula dos R.; Guimarães, Deise P.; Lacoste, Maximiliano O.; Camillo, Bertha Q.; Lames, Mariana A. B.; Silveira, João Renato C. B.; Xavier, Sérgio Salles. Strain 2D como Índice Promissor Para Avaliação da Função Sistólica do Ventrículo Direito. *Rev bras ecocardiogr imagem cardiovasc*. 2010; 23 (1): 18-25.

14. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53 (17): 1573-619.

15. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 (1_Suppl_S): S43-54.

16. Humbert M. Update in Pulmonary Arterial Hypertension 2007. *Am J Resp Crit Care Med*. 2008; 177 (6): 574-9.

17. Lapa MMD, Dias BMD, Jardim CMDP, Fernandes CJCMD, Dourado PMMMD, Figueiredo MMD, et al. Cardiopulmonary Manifestations of Hepatosplenic Schistosomiasis. *Circulation*. 2009; 119 (11): 1518-1523.

18. Dweik RA, Erzurum SC. Update on Pulmonary Vascular Diseases 2010. *Am J Resp Crit Care Med*. 2011; 184 (1): 26-31.

19. D'Alonzo GEB, Robin J.; Aynes, Stephen M.; Bengofsky, Edward H.; Brindage, Bruce H.; Detre, Katherine M.; Fishman, Alfred P.; Goldring, Roberta M.; Goves, Berton M.; Kernis, Janet T.; Levy, Paul S.; Pietra, Giuseppe G.; Reid, Lynne M.; Reeves, John T.; Rich, Stuart; Vreim, Carol E.; Williams, George W.; Wu, Margaret. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Ann Int Med*. 1991;115(5):343-9.

20. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi MI, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in France. *Am J Resp Crit Care Med*. 2006; 173 (9):1023-30.

21. Humbert MMDP, Sitbon OMDP, Chaouat AMDP, Bertocchi MMD, Habib GMD, Gressin VMD, et al. Survival in Patients With Idiopathic, Familial, and

Anorexigen-Associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Management Era. *Circulation*. 2010; 122 (2): 156-163.

22. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Resp J*. 2010; 35 (5): 1079-87.

23. Lapa MS, Ferreira EVM, Jardim C, Martins BdCdS, Arakaki JSO, Souza R. Características clínicas dos pacientes com hipertensão pulmonar em dois centros de referência em São Paulo. *Rev Ass Med Bras*. 2006; 52:139-43.

24. Stupi AM, Steen VD, Owens GR, Barnes EL, Rodnan GP, Medsger TA. Pulmonary hypertension in the crest syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*. 1986; 29 (4): 515-24.

25. Opravil M, Pechere M, Speich R, Joller-Jemelka HI, Jenni R, Russi EW, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. *Am J Resp Crit Care Med*. 1997; 155 (3): 990-5.

26. Petitpretz P, Brenot F, Azarian R, Parent F, Rain B, Herve P, et al. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1994; 89 (6): 2722-7.

27. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J heart lung transpl*. 1996; 15 (1 Pt 1): 100-5.

28. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PWIV, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39 (7): 1214-9.

29. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-Derived Index Combining Systolic and Diastolic Time Intervals in Predicting Outcome in Primary Pulmonary Hypertension. *Am J Cardiol*. 1998; 81 (9): 1157-61.

30. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996; 9 (6): 838-47.

31. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The Effect of High Doses of Calcium-Channel Blockers on Survival in Primary Pulmonary Hypertension. *N Eng J Med*. 1992; 327 (2): 76-81.

32. Sitbon O, Humbert M, Iosif V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-Term Response to Calcium Channel Blockers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2005; 111 (23): 3105-11.

33. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical Correlates and Prognostic Significance of Six-minute Walk Test in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. *Am J Resp Crit Care Med.* 2000; 161 (2): 487-92.
34. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Resp Journal.* 2001; 17 (4): 647-52.
35. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Kleber FX, Sharma R, et al. Assessment of Survival in Patients With Primary Pulmonary Hypertension. *Circulation.* 2002; 106 (3): 319-24.
36. Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smee J, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2006; 27 (12): 1485-94.
37. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, et al. Serum N-Terminal Brain Natriuretic Peptide as a Prognostic Parameter in Patients With Pulmonary Hypertension. *Chest.* 2006; 129 (5):1313-21.
38. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide as an Indicator of Disease Severity in a Heterogeneous Group of Patients With Chronic Precapillary Pulmonary Hypertension. *Am J Cardiol.* 2006; 98 (4): 525-9.
39. Nagaya NMD, Nishikimi TMD, Uematsu MMD, Satoh TMD, Kyotani SMD, Sakamaki FMD, et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide as a Prognostic Indicator in Patients With Primary Pulmonary Hypertension. *Circulation.* 2000; 102 (8): 865-870.
40. Brenner O. PATHOLOGY OF THE VESSELS OF THE PULMONARY CIRCULATION: PART I. *Arch Intern Med.* 1935; 56 (2): 211-37.
41. Newman JH. Pulmonary Hypertension. *Am J Resp Crit Care Med.* 2005; 172 (9): 1072-7.
42. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Primary Pulmonary Hypertension: A Pathologic Study of the Lung Vessels in 156 Clinically Diagnosed Cases. *Circulation.* 1970; 42 (6): 1163-84.
43. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12_Suppl_S): 13S-24.
44. Abe KMDP, Toba MMD, Alzoubi AMD, Ito MP, Fagan KAMD, Cool CDMD, et al. Formation of Plexiform Lesions in Experimental Severe Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation.* 2010; 121 (25): 2747-2754.

45. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43 (12_Suppl_S): 25S-32.
46. Stenmark KR, Meyrick B, Galie N, Mooi WJ, McMurtry IF. Animal models of pulmonary arterial hypertension: the hope for etiological discovery and pharmacological cure. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*, 2009; 297 (6): L1013-L32.
47. Tuder RM, Marecki JC, Richter A, Fijalkowska I, Flores S. Pathology of Pulmonary Hypertension. *Clin Chest Med*. 2007; 28 (1): 23-42.
48. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp J*. 2003; 22 (2): 358-63.
49. Hoshikawa Y, Voelkel NF, Gesell TL, Moore MD, Morris KG, Alger LA, et al. Prostacyclin Receptor-dependent Modulation of Pulmonary Vascular Remodeling. *Am J Resp Crit Care Med*. 200; 164 (2): 314-8.
50. Said SI. Mediators and modulators of pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2006; 291 (4): L547-L58.
51. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, Wang JUN, Abman SH, Wright L, et al. Prostacyclin Synthase Expression Is Decreased in Lungs from Patients with Severe Pulmonary Hypertension. *Am J Resp Crit Care Med*. 1999; 159 (6): 1925-32.
52. Giaid A, Saleh D. Reduced Expression of Endothelial Nitric Oxide Synthase in the Lungs of Patients with Pulmonary Hypertension. *N Eng J Med* 1995; 333 (4): 214-221.
53. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression Of Endothelin-1 In The Lungs Of Patients With Pulmonary Hypertension. *N Eng J Med* Jun 17, 1993; 328 (24): 1732-1739.
54. Eddahibi S, Morrell N, d'Ortho MP, Naeije R, Adnot S. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp J*. 2002; 20 (6): 1559-72.
55. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, Raffestin B, Darmon M, Capron F, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001; 108 (8): 1141-50.
56. Michelakis EDMD, McMurtry MSMD, Wu X-CP, Dyck JRBP, Moudgil RM, Hopkins TAB, et al. Dichloroacetate, a Metabolic Modulator, Prevents and Reverses Chronic Hypoxic Pulmonary Hypertension in Rats: Role of Increased Expression and Activity of Voltage-Gated Potassium Channels. *Circulation*. 2002; 105 (2): 244-250.

57. Weir EKMD, Reeve HLP, Huang JMCP, Michelakis EMD, Nelson DPBS, Hampl VP, et al. Experimental Myocardial Ischemia/Myocardial Infarction/Pulmonary Artery Constriction: Anorexic Agents Aminorex, Fenfluramine, and Dexfenfluramine Inhibit Potassium Current in Rat Pulmonary Vascular Smooth Muscle and Cause Pulmonary Vasoconstriction. *Circulation*. 1996; 94 (9): 2216-2220.
58. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Heart Disease. Braunwald, tratado de doenças cardiovasculares. Saunders, 2006.
59. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, et al. Exercise and Respiratory Training Improve Exercise Capacity and Quality of Life in Patients With Severe Chronic Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2006; 114 (14): 1482-9.
60. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31 (7):1650-7.
61. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2007; 131 (6):1917-28.
62. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*. 1984; 70 (4): 580-7.
63. Johnson SR, Mehta S, Granton JT. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review. *Eur Resp J*. 2006; 28 (5): 999-1004.
64. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in Primary Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2002; 106 (12): 1477-82.
65. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: Prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40 (4): 780-8.
66. Aguilar RV, Farber HW. Epoprostenol (Prostacyclin) Therapy in HIV-associated Pulmonary Hypertension. *Am J Resp Crit Care Med*. 2000; 162 (5): 1846-50.
67. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, et al. Prognostic Factors for Survival in Human Immunodeficiency Virus associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Resp Crit Care Med*. 2003; 167 (10): 1433-9.
68. Rich S, McLaughlin VV. The effects of chronic prostacyclin therapy on cardiac output and symptoms in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34 (4): 1184-7.

69. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-Term Prostacyclin for Pulmonary Hypertension With Associated Congenital Heart Defects. *Circulation*. 1999; 99 (14): 1858-65.
70. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology*. 1999; 30 (3): 641-8.
71. Simonneau G, Barst R, J, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Resp Crit Care Med*. 2002; 165 (6): 800-4.
72. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerting S, Adler-Schuermeyer A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J, et al. Long-Term Treatment of Primary Pulmonary Hypertension with Aerosolized Iloprost, a Prostacyclin Analogue. *N Eng J Med* 2000; 342 (25): 1866-1870.
73. Barst RJ, Gibbs JSR, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. Updated Evidence-Based Treatment Algorithm in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 (1_Suppl_S): S78-84.
74. Fox BD, Shimony A, Langleben D. Meta-Analysis of Monotherapy Versus Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiol*. 108 (8): 1177-82.
75. Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009; 30 (4): 394-403.
76. Galie N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, et al. Ambrisentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46 (3): 529-35.
77. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2008; 117 (23): 3010-9.
78. Oudiz RJ, Galie N, Olschewski H, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Long-Term Ambrisentan Therapy for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 (21): 1971-81.
79. Wharton J, Strange JW, Muller GMO, Growcott EJ, Ren X, Franklyn AP, et al. Antiproliferative Effects of Phosphodiesterase Type 5 Inhibition in Human Pulmonary Artery Cells. *Am J Resp Crit Care Med*. 2005; 172 (1): 105-13.
80. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Eng J Med*. 2005; 353 (20): 2148-2157.

81. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2009; 119 (22): 2894-903.
82. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Resp J*. 2004;24 (3): 353-9.
83. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, et al. Addition of Sildenafil to Long-Term Intravenous Epoprostenol Therapy in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Ann Int Med*. 2008;149 (8): 521-30.
84. Galie N, Rubin LJ, Hoeper MM, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371 (9630): 2093-100.
85. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp J*. 2005; 26 (5): 858-63.
86. Reichenberger F, Pepke-Zaba J, McNeil K, Parameshwar J, Shapiro LM. Atrial septostomy in the treatment of severe pulmonary arterial hypertension. *Thorax*. 2003; 58 (9): 797-800.
87. Rothman A, Sklansky MS, Lucas VW, Kashani IA, Shaughnessy RD, Channick RN, et al. Atrial septostomy as a bridge to lung transplantation in patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1999; 84 (6): 682-6.
88. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martinez-Guerra ML, Zeballos M, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension: A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32 (2): 297-304.
89. Osada K, Imaizumi T. Special Report From the Heart Transplant Candidate Registry Committee in Japan. *J Heart Lung Transpl*. 2005; 24 (7): 810-4.
90. Mahmoud AAF. Schistosomiasis (bilharziasis): from antiquity to the present. *Infect Dis Clin North Am*. 2004; 18 (2): 207-18.
91. Andrade ZA. A esquistossomose no Brasil após quase um século de pesquisa. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002; 35 (5): 509 - 13.
92. Chitsulo L, Engels D, Montresor A, Savioli L. The global status of schistosomiasis and its control. *Acta Tropica*. 2000; 77 (1):41-51.

93. Isnard AC, Christophe. Recent Advances in the Characterization of Genetic Factors Involved in Human Susceptibility to Infection by Schistosomiasis. *Current Genomics*. 2008; 9: 290-300.

94. Drummond SC, Silva LCdS, Amaral RSd, Sousa-Pereira SR, Antunes CM, Lambertucci JR. Morbidity of schistosomiasis mansoni in the state of Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Osw Cruz*. 2006; 101:37-44.

95. Graham BBMD, Bandeira APMD, Morrell NWMD, Butrous GMD, Tuder RMMD. Schistosomiasis-Associated Pulmonary Hypertension: Pulmonary Vascular Disease: The Global Perspective. *Chest*. 2010;137(20100600) Supplement 1:20S-29S.

96. Lambertucci JRB, B. Esquistossomose Mansônica: estudo clínico. *J Bras Med*. 2004; 67 (3): 59-100.

97. Kenawy MR. The syndrome of cardiopulmonary schistosomiasis (cor pulmonale). *Am Heart J*. 1950; 39 (5): 678-96.

98. Pedroso ÊRP. Alterações Pulmonares Associadas a Esquistossomose Mansônica. *Mem Inst Osw Cruz*. 1989; 84 (1): 46-57.

99. Shaw AFB, Ghareeb AA. The pathogenesis of pulmonary schistosomiasis in Egypt with special reference to Ayerza's disease. *J Pathol*. 1938; 46 (3): 401-24.

100. Faria JL. Cor Pulmonale in Manson's Schistosomiasis: I. Frequency in Necropsy Material; Pulmonary Vascular Changes Caused by Schistosome Ova. *Am J Pathol*. 1954; 30 (1):26.

101. Andrade ZAA, Sonia G. Pathogenesis of Schistosomal Pulmonary Arteritis. *Am J Trop Med Hyg*. 1970; 19 (2):305-10.

102. Guimarães AC. Situação Atual dos Conhecimentos Sobre o Envolvimento Cardiopulmonar na Esquistossomose Mansônica. *Arq bras cardiol*. 1982; 38 (4): 301-9.

103. Barbosa MM, Lamounier JA, Oliveira EC, Souza MV, Marques DS, Lambertucci JR. Short report: endomyocardial fibrosis and cardiomyopathy in an area endemic for schistosomiasis. *Am J Trop Med Hyg*. 1998; 58 (1): 26-7.

104. Cleve RdH, Paulo; Pugliese, Vincenzo; Zilberstein, Bruno; Saad, William Abrão; Rodrigues, Joaquim José; Laudanna, Antônio Atilio. Prevalence of Pulmonary Hypertension in Patients with Hepatoesplenic Mansonic Schistosomiasis - Prospective Study. *Hepato-gastroenterology*. 2003; 50: 2028-30.

105. Barbosa MM, Lamounier JA, Oliveira EC, Souza MV, Marques DS, Silva AA, et al. Pulmonary hypertension in schistosomiasis mansoni. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg*. 1996; 90 (6): 663-5.

106. Rocha MOC, Rocha RL, Pedroso ERP, Greco DB, Ferreira CS, Lambertucci JR, et al. Pulmonary manifestations in the initial phase of schistosomiasis mansoni. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1995; 37: 311-8.
107. Souza SdS, Souza Neto JPd, Andrade ZA. Pulmonary changes during acute experimental murine manson schistosomiasis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009; 42:5-8.
108. Greco DB, Pedroso ERP, Lambertucci JR, Rocha MOC, Coelho PMZ, Raso P, et al. Pulmonary involvement in Schistosomiasis mansoni. *Mem Inst Osw Cruz*. 1987; 82: 221-7.
109. Schwartz E. Pulmonary schistosomiasis. *Clin Chest Med*. 2002; 23 (2):433-43.
110. Cacciapuoti F. Echocardiographic evaluation of right heart function and pulmonary vascular bed. *Intern J Cardiovasc Imag (formerly Cardiac Imaging)*. 2009; 25 (7):689-97.
111. Horton KD, Meece RW, Hill JC. Assessment of the Right Ventricle by Echocardiography: A Primer for Cardiac Sonographers. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22 (7): 776-92.
112. Armstrong WF, Ryan T, Feigenbaum H. Feigenbaum's Echocardiography. Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
113. Otto C. Fundamentos de Ecocardiografia Clínica. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier Health Sciences; 2005.
114. Louie EK, Rich S, Levitsky S, Brundage BH. Doppler echocardiographic demonstration of the differential effects of right ventricular pressure and volume overload on left ventricular geometry and filling. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 19 (1): 84-90.
115. Mori SMD, Nakatani SMDPF, Kanzaki HMD, Yamagata KMD, Take YMD, Matsuura YMD, et al. Patterns of the Interventricular Septal Motion Can Predict Conditions of Patients with Pulmonary Hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21 (4): 386-393.
116. Samad BA, Alam M, Jensen-Urstad K. Prognostic impact of right ventricular involvement as assessed by tricuspid annular motion in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2002; 90 (7): 778-81.
117. Badano LP, Ghingina C, Easaw J, Muraru D, Grillo MT, Lancellotti P, et al. Right ventricle in pulmonary arterial hypertension: haemodynamics, structural changes, imaging, and proposal of a study protocol aimed to assess remodelling and treatment effects. *Eur J Echocardiogr*. 2010; 11 (1): 27-37.
118. Karnati PKMD, El-Hajjar MMD, Torosoff MMDPDFACCFASE, Fein SAMDFACCFASEFACP. Myocardial Performance Index Correlates with Right

Ventricular Ejection Fraction Measured by Nuclear Ventriculography. *Echocardiography*, 2008. 25 (4): 381-385.

119. Ruan Q, Nagueh SF. Clinical Application of Tissue Doppler Imaging in Patients With Idiopathic Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2007; 131 (2): 395-401.

120. Currie PJ, Seward JB, Chan K-L, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD, et al. Continuous wave doppler determination of right ventricular pressure: A simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1985; 6 (4): 750-6.

121. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*. 1984; 70 (4): 657-62.

122. Milan A, Magnino C, Veglio F. Echocardiographic Indexes for the Non-Invasive Evaluation of Pulmonary Hemodynamics. *J Am Soc Echocardiogr*. 23 (3): 225-39.

123. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41 (6): 1021-7.

124. Leitman MMD, Lysyansky PP, Sidenko S, Shir V, Peleg EMD, Binenbaum M, et al. Two-dimensional Strain-A Novel Software for Real-time Quantitative Echocardiographic Assessment of Myocardial Function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004; 17: 1021-9.

125. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart*. 2010; 96 (9): 716-22.

126. Silva CESF, Luiz Darcy Cortez; Peixoto, Luciana Braz; Monaco, Claudia Gianini; Gil, Manuel Adán; Ortiz, Juarez; Ianni, Bárbara Maria; Andrade, José Lázaro; Júnior, Wilson Mathias; Barretto, Antônio Carlos Pereira. Avaliação da Contratilidade Segmentar na Doença de Chagas Utilizando a Integral do Gradiente Intramiocárdico de Velocidades (*Strain* miocárdico) Obtida pela Ecocardiografia com Doppler Tecidual. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84 (4): 285-91.

127. Del Castillo; Herszkowicz NF, Celso. Speckle Tracking - A Contratilidade Miocárdica em Sintonia Fina. *Rev bras ecocardiogr imagem cardiovasc*. 2010; 23 (3): 46-54.

128. Teske AJ, Prakken NH, De Boeck BW, Velthuis BK, Martens EP, Doevendans PA, et al. Echocardiographic tissue deformation imaging of right ventricular systolic function in endurance athletes. *Eur Heart J*. 2009; 30 (8): 969-77.

129. Meris A, Faletra F, Conca C, Klersy C, Regoli F, Klimusina J, et al. Timing and Magnitude of Regional Right Ventricular Function: A Speckle Tracking-

Derived Strain Study of Normal Subjects and Patients with Right Ventricular Dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr.* 23 (8): 823-31.

130. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010. 95 (1 supl. 1): p. 1-51.

131. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 18 (12): 1440-63.

132. Fukuda Y, Tanaka H, Sugiyama D, Ryo K, Onishi T, Fukuya H, et al. Utility of Right Ventricular Free Wall Speckle-Tracking Strain for Evaluation of Right Ventricular Performance in Patients with Pulmonary Hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 24 (10): 1101-8.

133. Dambrauskaite VMD, Delcroix MMDP, Claus PP, Herbots LMD, D'Hooge JP, Bijns BP, et al. Regional Right Ventricular Dysfunction in Chronic Pulmonary Hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007; 20 (10): 1172-1180.

134. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Neurohr C, Vogeser M, Behr Jr. Characterization of Brain Natriuretic Peptide in Long-term Follow-up of Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest.* 2005; 128 (4): 2368-74.

135. Utsunomiya H, Nakatani S, Okada T, Kanzaki H, Kyotani S, Nakanishi N, et al. A simple method to predict impaired right ventricular performance and disease severity in chronic pulmonary hypertension using strain rate imaging. *Inter J Cardiol.* 147 (1): 88-94.

136. Puwanant S, Park M, Tang WHW, Farha S, George D, et al. Ventricular Geometry, Strain, and Rotational Mechanics in Pulmonary Hypertension. *Circulation.* 2010; 121 (2): 259-66.

137. López-Candales A, Rajagopalan N, Dohi K, Gulyasy B, Edelman K, Bazaz R. Abnormal Right Ventricular Myocardial Strain Generation in Mild Pulmonary Hypertension. *Echocardiography.* 2007; 24 (6): 615-22.

138. Kittipovanonth MMD, Bellavia DMD, Chandrasekaran KMD, Villarraga HRMD, Abraham TPMD, Pellikka PAMD. Doppler Myocardial Imaging for Early Detection of Right Ventricular Dysfunction in Patients With Pulmonary Hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008; 21 (9):1035-1041.

139. Rajdev SMD, Nanda NCMD, Patel VMD, Singh AMD, Mehmood FMD, Vengala SMD, et al. Tissue Doppler Assessment of Longitudinal Right and Left Ventricular Strain and Strain Rate in Pulmonary Artery Hypertension. *Echocardiography.* 2006; 23 (10): 872-879.

140. Yilmaz R, Gencer M, Ceylan E, Demirbag R. Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Pulmonary Hypertension on Both Left Ventricular Systolic and Diastolic Performance. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(8):873-81.
141. Boussuges A, Pinet C, Molenat F, Burnet H, Ambrosi P, Badier M, *et al.* Left Atrial and Ventricular Filling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2):670-5.
142. Gurudevan SV, Malouf PJ, Auger WR, Waltman TJ, Madani M, Raisinghani AB, *et al.* Abnormal Left Ventricular Diastolic Filling in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension True Diastolic Dysfunction or Left Ventricular Underfilling? *J Am Coll Cardiol* 2007;49(12):1334-9.
143. Menzel T, Wagner S, Kramm T, Mohr-Kahaly S, Mayer E, Braeuninger S, *et al.* Pathophysiology of impaired right and left ventricular function in chronic embolic pulmonary hypertension: Changes after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest* 2000;118(4):897-903.

11 ANEXOS E APÊNDICES

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAR EM UM ESTUDO DE PESQUISA CLÍNICA

Você está sendo convidado (a) a participar da pesquisa intitulada “**Estudo da função ventricular direita na hipertensão arterial pulmonar**”. O objetivo deste estudo é avaliar como o ventrículo direito se comporta nos pacientes portadores de hipertensão arterial pulmonar.

Antes de aceitar participar desta pesquisa, é necessário que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre o procedimento proposto. Esta declaração descreve o objetivo, procedimentos, benefícios, riscos, desconforto e precauções do estudo.

RESUMO: A hipertensão arterial pulmonar é uma doença pouco frequente, mas que, quando presente, traz limitações ao paciente, comprometendo sua qualidade de vida. A função cardíaca, principalmente do ventrículo direito, constitui um dos marcadores de sobrevida na hipertensão pulmonar e a detecção precoce de sua disfunção é importante na estratificação de risco e na abordagem terapêutica desses pacientes.

O propósito do presente estudo é avaliar a função ventricular direita em pacientes com hipertensão pulmonar, utilizando-se de vários parâmetros ecocardiográficos.

O ecocardiograma é um ultra-som do coração, sem risco para o paciente e amplamente utilizado na cardiologia atual. A análise da contração do coração e do fluxo sanguíneo é possível através do emprego de várias técnicas, e com elas podemos obter informações importantes da anatomia, da função de contração e do relaxamento das cavidades cardíacas.

A função cardíaca pode ser avaliada também através da dosagem de alguns elementos no sangue chamados marcadores biológicos. Um destes marcadores é o BNP que é uma proteína produzida pelo coração. A dosagem do seu nível no sangue pode trazer informações importantes no estudo de diversas doenças, inclusive a hipertensão pulmonar. Este exame é feito em amostra do sangue do paciente.

PROCEDIMENTO: A sua participação neste estudo requer que você compareça ao Hospital das Clínicas da UFMG para realização de uma consulta e, em data que será agendada, ao Hospital Socor para realizar o ecocardiograma. Este exame consiste na colocação de transdutores de ultra-som no tórax para obtenção das imagens do coração. O paciente fica deitado do lado esquerdo durante aproximadamente 30 minutos para o exame. Não é necessário jejum ou interrupção dos medicamentos para realizar o exame.

O exame é realizado por cardiologista especializado em ecocardiografia e a sala é equipada com todos os aparelhos necessários para garantir a segurança dos pacientes.

DESCONFORTO: O contato do transdutor com o tórax poderá causar leve dorimento local, principalmente nas mulheres devido à interposição da mama,

o que torna necessário discreta compressão para melhorar a qualidade da imagem cardíaca.

A dosagem do BNP é feita através da obtenção de pequena quantidade de sangue, retirado através de uma punção de veia do braço. Pode formar uma pequena área roxa (hematoma) no local, que desaparece em alguns dias. Raramente causa infecção.

BENEFÍCIOS: A sua participação poderá contribuir para o conhecimento médico da hipertensão pulmonar, podendo contribuir, no futuro, para a melhoria do tratamento desta doença.

CONFIDENCIALIDADE: Os resultados de seus exames serão analisados em sigilo até onde é permitido pela lei. No entanto, a pesquisadora, o orientador da pesquisa e, sob certas circunstâncias, o Comitê de Ética em pesquisa UFMG, poderão ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome. Qualquer publicação dos dados não o identificará. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza a pesquisadora a fornecer seus registros para o pesquisador e para o comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

DESLIGAMENTO: A sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento do estudo não acarretará penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Você poderá cessar sua participação a qualquer momento, sem prejuízo para a continuidade de seu tratamento.

CONTATO COM PESQUISADOR: O contato com os pesquisadores do projeto pode ser feito através dos telefones:

Fernanda Brito de Oliveira (31) 96074755

Prof^a. Maria do Carmo Pereira Nunes: (31) 3409-9437

Prof. Ricardo de Amorim Corrêa: (31) 3409-9419

Caso tenha alguma dúvida sobre os seus direitos como paciente de pesquisa, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP) através do telefone (31) 34094592 ou comparecendo ao seguinte endereço: Avenida Antônio Carlos, 6627 Unidade Administrativa II / sala 2005 Campus Pampulha CEP 31270-901.

CONSENTIMENTO: Li e entendi as informações precedentes. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando o meu consentimento para que eu próprio participe do estudo, até que eu decida o contrário.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

Ass. do paciente ou responsável: _____

Anexo A



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 0417.0.203.000-10

**Interessado(a): Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 07 de dezembro de 2010, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Estudo da função ventricular direita na hipertensão arterial pulmonar**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

PARECER Nº. 004/2012

Data: 03/02/2012

Registro CEP/ADC/FHEMIG: 004/2012(este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).

Folha de Rosto

FR: 365648

CAAE: 0417.0.203.000-10

Hospital Júlia Kubitscheck

Pesquisadora responsável: Maria do Carmo Pereira Nunes.

DECISÃO:

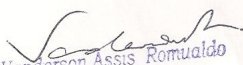
O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/FHEMIG) aprovou em 05 de janeiro de 2012, o projeto de pesquisa intitulado: "Estudo da função ventricular direita na hipertensão arterial pulmonar".

Segundo o item **VII.13.d da Resolução 196/96**, os pesquisadores ficam **OBRIGADOS** a enviar relatórios anualmente.

Assim o relatório parcial deverá ser entregue em **05/01/2013** e/ou o relatório final ao término da pesquisa.

O relatório poderá seguir o modelo de acompanhamento disponível na Intranet/FHEMIG.

Solicitamos a devolução da via do CEP (02) destacada do formulário CAAE – 0417.0.203.000-10, devidamente assinada pelo pesquisador responsável.



Vanderson Assis Romualdo
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa / FHEMIG

Vanderson Assis Romualdo
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

SIPRO: 3504012011-8.

Alameda Vereador Álvaro Celso, 100 - Santa Efigênia - Belo Horizonte/MG
CEP: 30150-260 - Fone: 0(xx)31 3239-9500 - Fax: 0(xx)31 3239-9579
Site: <http://www.fhemig.mg.gov.br/> E-mail: fhemig@fhemig.mg.gov.br



**DECLARAÇÃO DE CIÊNCIA E CONCORDÂNCIA
DAS INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS**

Com o objetivo de atender às exigências da Comissão de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, a representante da instituição abaixo citada, envolvida no projeto de pesquisa intitulado “ESTUDO DA FUNÇÃO VENTRICULAR DIREITA NA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR” declara estar ciente e de acordo com o seu desenvolvimento nos termos propostos, lembrando aos pesquisadores que no desenvolvimento do referido projeto de pesquisa, serão cumpridos os termos da resolução 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde.

Dra. Márcia de Melo Barbosa
Diretora do Serviço de Ecocardiografia – ECOCENTER
Hospital Socor
Av. Contorno 10500/CEP 30110-140
Belo Horizonte/MG

Anexo B

Estudo da Função Ventricular Direita na HAP
 Ambulatório de Referência em Hipertensão Pulmonar e de Cardiologia HC/UFMG

IDENTIFICAÇÃO: Data : / /

Nome:		Idade:	Número:
Rua:		Cidade:	CEP:
Telefone:	Contato:	Superfície Corpórea:	
Data Nascimento: / /	Sexo: 1- M 2- F	Cor: 1-Parda 2- Branca 3- Negra	

EXAME CLÍNICO:

BNP (pg/ml)					_ _ _ _
Freq. Cardíaca (bpm):					_ _ _ _
P. A. Sistólica (mmHg):					_ _ _ _
P. A. Diastólica (mmHg):					_ _ _ _
Esquistossomose:	0- Negativa	1- Positiva			_
HAP idiopática:	0- Negativa	1- Positiva			_
Doença T. conjuntivo:	0- Negativa	1- Positiva			_
HAP herdada:	0- Negativa	1- Positiva			_
HAP por drogas:	0- Negativa	1- Positiva			_
Hipertensão porta:	0- Negativa	1- Positiva			_
Anemias hemolíticas:	0- Negativa	1- Positiva			_
Cardiopatias congênitas:	0- Negativa	1- Positiva			_
- quais?					_ _ _
Síncope:	1- Ausente	2 - Rara (<1/mês)	3 - Ocasional (1/mês-1/sem)	4 - Frequente (≥ 1/sem)	_
Dispnéia:	1 - Ausente	2 - Aos esforços maiores	3 - Aos esforços menores	4 - Em repouso	_
Dor Torácica:	1 - Ausente	2 - Aos esforços maiores	3 - Aos esforços menores	4 - Em repouso	_
Outro sintoma:	0- Não		1- Sim		_
Qual?					_ _ _
Classe Funcional antes do tratamento:	1- Classe I	2- Classe II	3- Classe III	4- Classe IV	_

Classe Funcional após início do tratamento:	1- Classe I	2- Classe II	3- Classe III	4- Classe IV	<input type="checkbox"/>
Sinais de IVD:	0- Ausente		1- Presente		<input type="checkbox"/>
Teste da caminhada (m): Data: / /					<input type="checkbox"/>
Medicamentos:	Sildenafil Início: / /	0- Não	1- Sim		<input type="checkbox"/>
	Bosentana Início: / /	0- Não	1- Sim		<input type="checkbox"/>
	Diurético	0- Não	1- Sim		<input type="checkbox"/>
	Beta-bloqueador	0- Não	1- Sim		<input type="checkbox"/>
	iECA	0- Não	1- Sim		<input type="checkbox"/>
	Bloqueadores canal Ca+	0- Não	1- Sim		<input type="checkbox"/>
	Digital	0- Não	1- Sim		<input type="checkbox"/>
	Outros: Quais?	0- Não	1- Sim		<input type="checkbox"/>
Tempo de tratamento: (meses)					<input type="checkbox"/>
Efeitos adversos:	0- Não		1- Sim		<input type="checkbox"/>

ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO		DATA: ____/____/____	
<u>Modo M</u>		<u>Fluxo Mitral:</u>	
VD (mm)	_____	E (m/s)	_____
VEd (mm)	_____	A (m/s)	_____
VEs (mm)	_____	DT (ms)	_____
SIV (mm)	_____	<u>Doppler tecidual</u>	
PP (mm)	_____	<u>VE septal</u>	
FE (%)	_____	S (cm/s)	_____
FS (%)	_____	E' (cm/s)	_____
Ao (mm)	_____	A' (cm/s)	_____
AE (mm)	_____	<u>VE lateral</u>	
<u>Fluxo Pulmonar:</u>		S (cm/s)	_____
TVI fluxo pulmonar (cm):	_____	E' (cm/s)	_____
Tronco Pulmonar (mm):	_____	A' (cm/s)	_____
TAc (ms):	_____	<u>VD</u>	
VTI reg. Pulmonar:	_____	(Basal parede livre)	
Grad pico (mmHg)	_____	S (mm/s)	_____
Grad final (mmHg)	_____	E' (mm/s)	_____
<u>Fluxo tricúspide:</u>		A' (mm/s)	_____
E (mm/s)	_____	<u>Regurgitações</u>	
A (mm/s)	_____	<u>valvares (A/L/M/I):</u>	
Vmáx IT(m/s)	_____	Mitral:	__
Grad VD-AD (mmHg)	_____	Tricúspide:	__
		Aórtica:	__
		Pulmonar:	__

ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO		DATA: ____/____/____	
Apical		Deslocamento anel tricúspide (mm):	_____
Vol AE / Vol AE ind (ml/m ²)	_____/____	Subcostal	
Área AD (cm ²)	_____	Diâmetro VCI (mm):	
Diâmetros do VD:		Varição respiratória (S/N):	__
Basal (mm):	_____	Derrame pericárdico (S/N):	__
Médio (mm):	_____		
Longitudinal (mm):	_____		
Dilatação VD			
1-Ausente 2- Leve	__		
3-Moderado 4-Importante			
Hipocontratibilidade	__		
1- Sim 2-Não			
Fração de ejeção – VD (A/C)			
VDF (ml)	_____		
VSF (ml)	_____		
FE (%):	_____		
FAC (%):	_____		
A-VD sístole (cm²)	_____		
A-VD diástole (cm²)	_____		
Índice de Tei:			
A(ms):	_____		
B (ms):	_____		
Índice:	_____		
RVP (unidade Wood):	_____		

STRAIN			
VE Radial		VE Radial Circunf.	
<u>Basal</u>		<u>Basal</u>	
AntSeptal	_____	AntSeptal	_____
Anterior	_____	Anterior	_____
Lateral	_____	Lateral	_____
Posterior	_____	Posterior	_____
Inferior	_____	Inferior	_____
Septal	_____	Septal	_____
<u>Médio</u>		<u>Médio</u>	
AntSeptal	_____	AntSeptal	_____
Anterior	_____	Anterior	_____
Lateral	_____	Lateral	_____
Posterior	_____	Posterior	_____
Inferior	_____	Inferior	_____
Septal	_____	Septal	_____
<u>Apical</u>		<u>Apical</u>	
AntSeptal	_____	AntSeptal	_____
Anterior	_____	Anterior	_____
Lateral	_____	Lateral	_____
Posterior	_____	Posterior	_____
Inferior	_____	Inferior	_____
Septal	_____	Septal	_____

STRAIN			
VE bid A4C		Strain bid VD (4C)	
<u>Septal</u>		Septal basal	_____
basal	_____	Septal medial	_____
medial	_____	Septal apical	_____
apical	_____	Anterior basal	_____
		Anterior medial	_____
<u>Lateral</u>		Anterior apical	_____
basal	_____		
medial	_____	Strain global (%)	_____
apical	_____	SR (1/s)	_____
Strain global (%)	_____		
Strain bid A2C			
<u>Anterior</u>			
basal	_____		
medial	_____		
apical	_____		
<u>Inferior</u>			
basal	_____		
medial	_____		
apical	_____		
Strain global (%)	_____		
Strain bid Long apical			
<u>Posterior</u>			
basal	_____		
medial	_____		
apical	_____		
<u>Septal Anterior</u>			
basal	_____		
medial	_____		
apical	_____		
Strain global (%)	_____		

Cateterismo - Manometria		Data: __/__/__
Hb(g/dl):	_ _ _ , _	
Saturação Ao:	_ _	
TP:	_ _	
Pressões (mmHg):		
Ao sist:	_ _ _	
Ao diast:	_ _ _	
Ao média:	_ _	
CP:	_ _	
TP sist:	_ _	
TP diast:	_ _	
TP média:	_ _	
AD:	_ _	
Cont O2 (ml O2/l):	_ _	
VP:	_ _ _ _ , _ _ _	
PAP:	_ _ _ _ , _ _ _	
Ao:	_ _ _ _ , _ _ _	
AD:	_ _ _ _ , _ _ _	
DC (l/min):	_ , _ _	
IC l/min/m2):	_ , _ _	
Resist. Vasc. Pulmonar (Wood):	_ , _ _	
Índice RVP (Wood):	_ , _ _	
Resist. Vasc. Sistêmica (Wood):	_ _ _ , _ _ _	
Índice RVS (Wood):	_ _ _ , _ _ _	
Gradiente transpulmonar (mmHg):	_ _	
Índice TrabalhoVD (g-m/m2):	_ _	

ANEXO C



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640

DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos professores doutores Ricardo de Amorim Corrêa, Márcia de Melo Barbosa e Marcos Roberto de Sousa, aprovou a defesa de dissertação intitulada: **“ESTUDO DA FUNÇÃO VENTRICULAR DIREITA NA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR”** apresentada pela mestrand **FERNANDA BRITO DE OLIVEIRA** para obtenção do título de Mestre em Medicina, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 22 de junho de 2012.

Prof. Ricardo de Amorim Corrêa
Presidente da Comissão

Profa. Márcia de Melo Barbosa

Prof. Marcos Roberto de Sousa

ANEXO D



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 34099640 FAX: (31) 34099641



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de FERNANDA BRITO DE OLIVEIRA, nº de registro 2010657637. Às nove horas do dia vinte e dois de junho de dois mil e doze, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar o trabalho final intitulado: “ESTUDO DA FUNÇÃO VENTRICULAR DIREITA NA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR”, requisito final para a obtenção do grau de Mestre em Medicina, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Ricardo de Amorim Corrêa, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata, para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público, para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Ricardo de Amorim Corrêa	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Profa. Márcia de Melo Barbosa	Instituição: SOCOR	Indicação: <u>aprovada</u>
Prof. Marcos Roberto de Sousa	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>

Pelas indicações, a candidata foi considerada: APROVADA

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 22 de junho de 2012.

Prof. Ricardo de Amorim Corrêa Ricardo Amorim Corrêa

Profa. Márcia de Melo Barbosa M. Barbosa

Prof. Marcos Roberto de Sousa Marcos Roberto de Sousa

Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior/Coordenador Vandack Alencar Nobre Jr.

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr.
Coordenador do Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Infectologia e Medicina Tropical
Faculdade de Medicina - UFMG