DANY JASINOWODOLINSKI

**Estudo da perfusão pulmonar por angiotomografia
computadorizada em pacientes com hipertensão pulmonar**

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Rogério de Souza

**São Paulo
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

Jasinowodolinski, Dany

Estudo da perfusão pulmonar por angiotomografia computadorizada em
pacientes com hipertensão pulmonar / Dany Jasinowodolinski. -- São Paulo,
2014.

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

Orientador: Rogério de Souza.

Descritores: 1.Circulação pulmonar 2.Hipertensão pulmonar 3.Tomografia
computadorizada 4.Perfusão

USP/FM/DBD-239/14

*A meus pais, que me mostraram e
iluminaram o caminho.*

*Aos meus filhos e minha esposa que
diariamente me motivam trilhar este caminho.*

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes do ambulatório de Hipertensão Pulmonar do Incor, sem os quais esta Tese não existiria.

À Luciana e Alessandra, por sua dedicação aos pós-graduandos, ajudando a resolver todo e qualquer problema.

Ao querido amigo e chefe, Prof. Dr. Rogério de Souza, exemplo de médico, ser humano, pesquisador e líder. Não tenho como agradecer toda ajuda que me deu, orientando, de fato, todas as etapas deste processo, sempre ao meu lado, ensinando-me, motivando-me, celebrando as conquistas e ajudando-me a superar os obstáculos. Muito obrigado pelo exemplo e pela dedicação.

Aos amigos do grupo de Hipertensão Pulmonar: André, Bruno, Caio, Fran, Jardim, Tatá, Leonidas, Lu e Susana. Eu aprendo muito com vocês em todas as reuniões, além de rir bastante, é claro. Obrigado por toda ajuda.

Ao Prof. Dr. Mario Terra, pela sua amizade e pelo apoio durante toda a minha carreira.

Ao Prof. Dr. Carlos Carvalho, pelo exemplo profissional. Você é um líder exemplar, admirado por tantos, e, ao mesmo tempo, uma pessoa tão simples. Obrigado pela oportunidade de participar da Pneumologia Incor/FMUSP, e, acima de tudo, obrigado, por toda a ajuda.

Aos meus pais, Julio e Judith, meus exemplos de vida em tantos aspectos. Sem a ajuda de vocês eu, com certeza, não teria conseguido escrever esta tese.

A minha esposa, Claudia, por ter ficado ao meu lado me dando força e me confortando.

Aos meus queridos amigos do grupo de tórax do Hcor, Katia, Thais, Saulo, Julia e Chang, que cuidaram do trabalho enquanto me ausentei para cuidar de assuntos da tese.

Ao técnico de tomografia Reinaldo, pela execução de exames impecáveis.

Ao Dr. Antonio Carlos Kfour, pelo incentivo à pesquisa no Hcor, e, acima de tudo, por sua amizade.

Ao amigo Abdalla Skaf, amigo, companheiro de trabalho, médico, enfim, aquele cara que eu sempre pude e posso contar.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena, 3ª edição. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviação dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE UNIDADES

LISTA DE QUADROS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO.....	2
1.1 A circulação pulmonar	2
1.2 A hipertensão pulmonar.....	7
1.3 Classificação da hipertensão pulmonar	7
1.4 Hipertensão arterial pulmonar	11
1.4.1 Definição	11
1.4.2 Epidemiologia	12
1.4.3 Fisiopatologia.....	12
1.5 Prognóstico da hipertensão arterial pulmonar	14
1.6 Papel da tomografia computadorizada na avaliação da HP	15
1.7 A TC de dupla energia e seu papel no estudo da HP	19
2 OBJETIVOS	24
2.1 Objetivo primário	24
2.2 Objetivo secundário	24
3 MATERIAL E MÉTODOS	26
3.1 Comissão de Ética	26
3.2 Amostra	26
3.3 Local do estudo	27
3.4 Protocolo	27
3.4.1 Cateterismo cardíaco direito	27
3.4.2 Tomografia computadorizada de dupla energia.....	28
3.4.2.1 Aquisição de imagem.....	28
3.4.2.2 Pós-processamento	30

3.4.2.3 Qualidade de imagem e radiação	31
3.4.2.4 Análise quantitativa das imagens.....	31
3.5 Análise Estatística	34
4 RESULTADOS	36
4.1 População do estudo.....	36
4.2 Dados da TC	37
4.3 Dados da TCDE	39
4.4 Correlação de dados	41
5 DISCUSSÃO.....	46
6 CONCLUSÕES.....	53
7 REFERÊNCIAS	55

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AD	átrio direito
AngioTC	angiotomografia
AO	aorta
AP	artéria pulmonar
BNP	peptídeo atrial natriurético tipo B
CF	classe funcional
Compl	complacência vascular pulmonar
CO₂	gás carbônico
DC	débito cardíaco
DP	desvio-padrão
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
DTC	doenças do tecido conectivo
FC	frequência cardíaca
HAP	hipertensão arterial pulmonar
HAPI	hipertensão arterial pulmonar idiopática
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HP	hipertensão pulmonar
IC	índice cardíaco
NS	não significativo
O₂	oxigênio
PAenh	realce da artéria pulmonar obtido através da tomografia de dupla energia
PAD	pressão de átrio direito
PAPd	pressão diastólica de artéria pulmonar
PAPm	pressão média de artéria pulmonar
PAPs	pressão sistólica de artéria pulmonar
PdII (Pdf)	pressão diastólica final
PAPo	pressão da artéria pulmonar ocluída
PSVD	pressão sistólica do ventrículo direito
RM	ressonância magnética

ROI	região de interesse
RVP	resistência vascular pulmonar
TC	tomografia computadorizada
TCDE	tomografia computadorizada de dupla energia
TC6M	teste de caminhada de seis minutos
TEP	tromboembolismo pulmonar
VD	ventrículo direito
VE	ventrículo esquerdo

LISTA DE UNIDADES

cm	centímetros
cm²	centímetros quadrados
HU	unidades Hounsfield
Kg/m²	quilograma por metro quadrado
KV	quilovoltagem
L/min	litros por minuto
m	metros
mA	miliampéres
m/s	metros por segundo
m²	metros quadrados
mg/dL	miligramas por decilitro
mL	mililitros
mL/mm Hg	mililitros por milímetro de mercúrio
mm	milímetros
mm Hg	milímetros de mercúrio
ms	milissegundos
mSv	miliSievert
pg/mL	picogramas por mililitro

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Classificação de Nice da Hipertensão Pulmonar, 2013.9
-----------------	--

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínicas e hemodinâmicas da amostra estudada.....	36
-----------------	---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Mapa de lodo obtido por meio de TCDE, com regiões de interesse.	33
Figura 2	Comparação entre calibre da AP (A), diâmetros do VD (B) e VE (C) entre os grupos HAP e controle.	37
Figura 3	Comparação entre os calibres AP/AO (A), e os diâmetros VD/VE (B), entre os grupos HAP e controle.	38
Figura 4	Curvas ROC para a capacidade do diâmetro da artéria pulmonar (A) e da relação AP/AO (B) diagnosticar HP.....	39
Figura 5	Comparação da PAenh entre os grupos HAP e controles.	39
Figura 6	Comparação entre as médias de concentração de lodo nos pacientes com HAP e nos controles	40
Figura 7	Relação entre PAenh e DC.....	41
Figura 8	Relação entre PAPm e calibre AP/AO	41
Figura 9	Relação entre PAPm e diâmetro AP/AO.....	42
Figura 10	Distribuição anteroposterior da concentração de lodo no parênquima pulmonar nos níveis apical, médio e basal	43
Figura 11	Distribuição anteroposterior da concentração de lodo no parênquima pulmonar, antes e após a correção pela PAenh	44

RESUMO

Jasinowodolinski D. *Estudo da perfusão pulmonar por angiotomografia computadorizada em pacientes com hipertensão pulmonar* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Introdução: A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma doença grave da circulação pulmonar, cujo diagnóstico e cuja avaliação funcional dependem do cateterismo cardíaco direito. A tomografia de dupla energia (TCDE), por meio da técnica de decomposição de materiais, permite obter um mapa de lodo do parênquima pulmonar, que pode ser avaliado de forma qualitativa e quantitativa, e pode ser útil na avaliação da HAP. **Objetivos:** Avaliar a distribuição de lodo no parênquima pulmonar, comparando com marcadores hemodinâmicos, marcadores de gravidade e com grupo-controle normopressórico. **Métodos:** Pacientes com HAP, acompanhados na Unidade de Circulação Pulmonar (InCor-HCFMUSP), foram avaliados por angiotomografia das artérias pulmonares (angioTC) como parte de sua rotina diagnóstica, em modo de dupla energia. O grupo-controle foi composto por pacientes com suspeita clínica de tromboembolismo pulmonar (TEP), com angioTC negativa para TEP e com ecocardiograma normal. Foram avaliadas as concentrações de lodo no pulmão (mg/mL) por meio de 8 regiões de interesse redondas com 1 cm² de área, distribuídas ao longo do eixo ântero-posterior do pulmão direito, em 3 níveis predeterminados. Foram obtidas, também, as medidas do ventrículo direito (VD), ventrículo esquerdo (VE), razão VD/VE, diâmetros da aorta (AO) e artéria pulmonar (AP). O realce da artéria pulmonar por meio da TCDE (PAenh) também foi obtido. Os resultados foram comparados entre os grupos, e correlacionados no grupo HAP com parâmetros hemodinâmicos invasivos e marcadores de gravidade. **Resultados:** O grupo HAP foi composto por 21 pacientes, com idade média de 42 anos, 47,6% em classe funcional I/II. Houve diferença significativa nos diâmetros da AP ($p<0,01$), VD ($p<0,01$), e VE ($p=0,01$), entre os grupos HAP e controle. Também demonstraram diferenças significativas às relações entre os diâmetros AP/AO ($p<0,01$) e VD/VE ($p<0,01$), entre os grupos. Calibre da artéria pulmonar maior do que 2,9 cm e relação AP/AO maior do que 1,1 cm demonstraram sensibilidade de 90,5% e 87,5%, e especificidade de 100% para o diagnóstico de HP. A PAenh não demonstrou diferenças significativas entre os grupos HAP e controle, contudo se correlacionou significativamente com a medida do débito cardíaco no grupo HAP ($r=-0,661$, $p=0,01$). A PAPm demonstrou correlação com a relação AP/AO ($r=0,676$) e,

também, com a relação VD/VE ($r=0,679$), ambas com $p<0,01$. A concentração de lodo no parênquima foi significativamente menor no grupo HAP em todos os segmentos analisados. O mapa de lodo demonstrou gradiente progressivo da concentração de lodo no parênquima pulmonar, de caráter ântero-posterior, em ambos os grupos, de magnitude significativamente menor no grupo HAP. Usando-se o valor de PAenh para correção das medidas de concentração de lodo, deixa de haver diferença entre os grupos HAP e controle. **Conclusões:** A TCDE, além das medidas anatômicas obtidas pela técnica convencional, permitiu demonstrar a manutenção do gradiente ântero-posterior da concentração de lodo em pacientes com HAP, sugerindo que sua menor magnitude seja determinada pelo baixo débito cardíaco.

Descritores: Circulação pulmonar; Hipertensão pulmonar; Tomografia computadorizada; Perfusão.

ABSTRACT

Jasinowodolinski D. *Pulmonary perfusion imaging derived from computed tomography pulmonary angiograms in patients with pulmonary hypertension* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2014.

Background: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a severe disease of the pulmonary circulation. Right heart catheterization (RHC) is crucial for diagnosis and management of these patients. High-resolution computed tomography (CT) and CT angiography play a crucial role in the diagnostic work-up of pulmonary hypertension. Dual energy computed tomography (DECT) is a technique of acquisition of modern CT scanners that allows obtaining a computed tomography of the pulmonary arteries with low iodine dose, and providing an estimation of iodine distribution in the lungs. Although the search for non-invasive methods for evaluation of PAH is developing, data concerning application of DECT on PAH patients remain scarce.

Objectives: To evaluate the iodine distribution in the lungs obtained by DECT in PAH patients and a control group and compare to the hemodynamic profile, and prognostic markers of PAH patients. **Methods:** 21 patients followed at the Pulmonary Circulation Unit (InCor-HCFMUSP) and submitted to CT angiography were evaluated by DECT. A matched control group was composed by patients routinely referred to CT angiography to rule out pulmonary embolism with negative results and also a normal echocardiogram obtained at the same day. Eight circular 1cm² ROIs were placed along the anteroposterior axis, at the middle of the right lung and at predetermined levels to measure the iodine concentration in the lungs. Measurements of the pulmonary artery (PA), ascending aorta (AO), right ventricle (RV) and left ventricles (LV) were obtained, as well as enhancement of the PA (PAenh). Results were compared to the control group, and correlated with hemodynamic parameters in the PAH group. **Results:** PAH patients averaged 42 y/o, female/male ratio of 7/1, NYA functional classes I/II. Statistically significant differences between PAH patients and controls were found regarding measurements of PA ($p<0,01$), RV ($p<0,01$), LV ($p=0,01$), PA/AO ($p<0,01$) and RV/LV ($p<0,01$). PA diameter greater than 2,9 cm and PA/AO ratio greater 1,1 were diagnostic for pulmonary hypertension with sensitivity/specificity of 90,5%/100% and 87,5%/100%. PAenh showed no statistical difference between PAH patients and controls. A characteristic anteroposterior iodine concentration gradient was found in all subjects, both

PAH patients showed lower Iodine concentration diffusely ($p < 0,01$). When corrected by PAenh, Iodine gradients showed no statistical difference between PAH patients and controls. PAenh correlates with cardiac output ($r = -0,661$), and mPaP correlates with PA/AO ratio ($r = 0,676$), RV/LV ratio VD/VE ratio ($r = 0,679$), and $p < 0,01$. **Conclusion:** Anteroposterior Iodine concentration gradient is preserved in PAH in comparison with controls, but with lower magnitude. This difference was corrected through the multiplication of individual Iodine measurements by PAenh, suggesting that this could be explained by lower blood flow to the lungs of PAH patients. PAenh correlates with cardiac output, mean pulmonary arterial pressure correlates with PA/AO and RV/LV in PAH patients. DECT provided conventional anatomic measurements and allowed the characterization of preserved anteroposterior Iodine gradients in PAH patients, with decreased magnitude in comparison with controls, that could be attributed to a lower CO of these patients.

Descriptors: Pulmonary circulation; Pulmonary hypertension; Dual energy computed tomography; Perfusion imaging.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 A circulação pulmonar

A estrutura da circulação pulmonar se desenvolve embriologicamente em paralelo com as vias aéreas, uma vez que juntas atuam para promover uma troca gasosa eficiente. A vasculogênese pulmonar se origina do mesoderma splancopleural do broto pulmonar, ao redor dos brotos aéreos.¹ Isto ocorre enquanto a ramificação das vias aéreas pré-acinares ainda continua. A angiogênese predomina de 15 a 17 semanas de gestação.² Os brônquios se ramificam de forma dicotômica assimétrica em bronquíolos, que diferem dos primeiros pela ausência de cartilagem na sua parede e, também, pela progressiva redução no número de glândulas mucosas, em bronquíolos terminais, que são revestidos por epitélio respiratório, e, finalmente, em bronquíolos respiratórios, cujas paredes apresentam alvéolos. Os bronquíolos respiratórios se ramificam em ductos alveolares e saco alveolar.^{3,4}

De maneira análoga, as artérias pulmonares se ramificam de forma dicotômica assimétrica em arteríolas, que, anatomicamente, pareiam os bronquíolos e ductos alveolares, sendo que alguns alvéolos também apresentam pequenas arteríolas em sua parede. As artérias e as arteríolas apresentam diferenças estruturais, sendo que as primeiras apresentam diâmetro externo maior, túnica muscular bem desenvolvida e camada

adventícia constituída por tecido fibroso e elástico, enquanto as últimas são menores, mostram túnica muscular mais delgada, por vezes descontínua, sobretudo nos ramos mais distais, e túnica íntima bastante delgada, constituída por uma camada única de células endoteliais e escassa matriz extracelular. A lâmina elástica interna é uma camada que separa as túnicas íntima e média, enquanto a lâmina elástica externa delimita externamente a camada média, separando-a da túnica adventícia. Estas camadas são caracterizadas por uma estrutura laminar fenestrada, que permite focalmente o contato de células, e passagem de substâncias e células entre as camadas, e são mais evidentes e contínuas nas artérias, principalmente nas musculares, e menos evidentes e descontínuas nas arteríolas.⁵

As artérias e arteríolas que acompanham os bronquíolos até o nível do bronquíolo terminal são denominadas artérias ou arteríolas pré-acinares, enquanto que aquelas que se situam junto aos bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e nas paredes dos alvéolos são denominadas arteríolas acinares ou intra-acinares.⁶

As arteríolas se ramificam em uma rede de capilares alveolares, que são vasos constituídos apenas por células endoteliais, separadas das células epiteliais alveolares apenas por duas camadas de membrana basal, a chamada membrana respiratória que apresenta espessura de cerca de 0,6 μm e área total de cerca de 50 a 100 m^2 , que proporciona uma baixa resistência ao sistema. Para que a passagem de gases seja eficaz através destas membranas, sem dano, a pressão do sistema deve ser baixa.⁷

Os grupos de capilares se unem para constituir as vênulas, que também apresentam parede muscular, embora menos desenvolvida que nas arteríolas, mas se localizam anatomicamente afastadas do feixe broncovascular, e se direcionam para os septos interlobulares, e, depois, constituem as veias, que apresentam apenas uma única lâmina elástica, a interna.⁵

Após o nascimento, com o início dos movimentos respiratórios e aumento da saturação sanguínea de oxigênio, acontecem, respectivamente, o recrutamento de arteríolas que estavam fechadas na vida fetal e o relaxamento das artérias maiores, com queda abrupta da resistência vascular pulmonar. Além disso, nos primeiros cinco anos de vida, ocorre progressiva muscularização distal fisiológica das arteríolas pulmonares, em que ramos arteriais mais periféricos não muscularizados no feto transformam-se em muscularizados por meio da diferenciação de células precursoras, presentes nas paredes do vaso, em células musculares lisas. Cerca de dois terços dos vasos pulmonares periféricos se desenvolvem nos primeiros dois anos de vida, enquanto que o terço restante se desenvolve até os cinco anos de idade. No pulmão do recém-nascido, se observa uma relação de 20 alvéolos para uma artéria, enquanto que, no adulto, há cerca de 10 alvéolos por artéria.^{5,8}

A circulação pulmonar é um mecanismo de baixa resistência, decorrente, principalmente, da grande área de secção transversal que apresenta, e de alta complacência, secundária à característica elástica das artérias pulmonares, cujas paredes são mais delgadas, com uma camada

muscular menos desenvolvida. Este conjunto de características determinam pressões no interior da circulação pulmonar, que é cerca de 1/20 menor do que a resistência vascular sistêmica em condições normais.⁷

O fluxo sanguíneo da circulação pulmonar depende intimamente da função contrátil do ventrículo direito, formando, assim, uma unidade funcional.

Esta unidade só existe quando há integridade estrutural dos seus componentes, determinando a existência de dois sistemas circulatórios distintos, o sistêmico, que trabalha com maiores pressões e alta resistência, e o pulmonar, que trabalha com menores pressões e baixa resistência.

O ventrículo direito (VD) é a câmara cardíaca mais anterior e, diferentemente do ventrículo esquerdo que apresenta formato cônico, o VD apresenta formato triangular e sua cavidade se apresenta como um crescente em cortes seccionais.⁹ A transição entre o átrio direito (AD) e o VD é caracterizada pela valva tricúspide, que é também o limite lateral direito desta câmara, enquanto a valva pulmonar caracteriza a transição entre o VD e o tronco da artéria pulmonar, e é o limite cranial do VD. O VD normal apresenta paredes mais finas do que o VE e as trabeculações na parte apical do VD são mais grosseiras. A configuração anatômica do VD proporciona uma maior relação superfície/volume em relação ao ventrículo esquerdo.

A mecânica da contração ventricular do ventrículo direito é sequencial, começando na entrada do VD e terminando no infundíbulo, com intervalo de 25 a 50 ms.¹⁰ A contração pode ser separada em 3 mecanismos distintos:

deslocamento da parede livre para o interior da cavidade, encurtamento do eixo longo, aproximando a valva tricúspide e o ápice do VD, e tração na parede livre, nos pontos nos quais está aderida, secundária à contração do ventrículo esquerdo.

O encurtamento do VD é maior no sentido longitudinal do que no radial, e sua função sistólica um reflexo da contratilidade, da pré-carga, pós-carga, ritmo cardíaco, e interdependência com o VE.

A tensão exercida sobre a parede do ventrículo ao final da diástole é denominada pré-carga, ou pressão de enchimento do ventrículo ou, também, de pressão diastólica final, e se relaciona intimamente com a pressão de átrio direito (AD) e com o volume de enchimento ventricular ou volume diastólico final. O volume diastólico final modifica o comprimento das fibras, determinando a capacidade da fibra muscular de gerar tensão, sendo que volumes inadequados podem comprometer o desempenho ventricular. Portanto, o volume de enchimento é um dos grandes determinantes do volume sistólico (VS).

A pós-carga do VD é a carga que o VD deve vencer para ejetar o sangue, que, apesar de ser avaliada clinicamente pela resistência vascular periférica, na realidade, um modelo ideal levaria em conta, também, os componentes estáticos e dinâmicos da impedância vascular, além dos potenciais componentes resistivos valvulares e intracavitários.¹¹

Em condições normais, a pós-carga é baixa, bem como o trabalho do VD, uma vez que um gradiente pressórico de apenas 5 mm Hg ao longo da circulação pulmonar é suficiente para manter o débito cardíaco (DC).

1.2 A hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar (HP) é definida pela presença de pressão média da artéria pulmonar (PAPm) maior do que 25 mm Hg, em estudo hemodinâmico invasivo realizado em repouso^{12,13}, independente de sua etiologia ou demais achados. Originalmente, foi descrita, em 1891, por Romberg, como quadro esclerosante das artérias pulmonares em um paciente com quadro de hipertensão pulmonar idiopática.¹⁴

Um grande número de doenças está associado à presença de HP, incluindo doenças da própria circulação pulmonar, doenças cardíacas, doenças parenquimatosas pulmonares, entre outras.¹²

A suspeita clínica de HP deve ocorrer quando pacientes se apresentam com quadro de dispneia aos esforços, síncope e/ou sinais de disfunção ventricular direita, e sua confirmação deve ser obrigatoriamente realizada por estudo hemodinâmico invasivo.

1.3 Classificação da hipertensão pulmonar

A classificação da hipertensão pulmonar evoluiu ao longo dos anos, desde sua primeira versão proposta em 1973, em um congresso sobre a então denominada hipertensão pulmonar primária, endossado pela organização mundial da saúde.¹⁵ A classificação inicial incluía apenas as

categorias primária e secundária, que se relacionavam com a ausência ou presença de etiologia conhecida respectivamente.

Em 1998, no segundo simpósio mundial sobre a hipertensão pulmonar realizado em Evian, França, foi introduzida uma nova classificação, agrupando a PH em 5 categorias que compartilhavam características clínicas e patológicas, assim como opções terapêuticas, possibilitando, assim, a condução de diversos estudos e ensaios clínicos terapêuticos.¹⁶

O terceiro simpósio mundial sobre a hipertensão pulmonar realizado em Veneza, Itália, em 2003, revisou com pequenas alterações a classificação anterior, ressaltando-se a substituição do termo HP primária em favor do termo hipertensão pulmonar idiopática (HAPI) e o abandono do termo HP secundária, entre outras.¹⁷

Em 2008, foi realizado o quarto simpósio mundial sobre a hipertensão pulmonar em Dana Point, Estados Unidos, e a estrutura da classificação de Evian foi, novamente, preservada, embora modificações se fizessem necessárias, em vista do conhecimento acumulado nos anos anteriores ao evento.¹⁸

Em 2013, foi realizado o quinto simpósio mundial sobre a hipertensão pulmonar em Nice, França, onde foi validada a última classificação, atualmente em uso na prática diária e parte integrante de diversas diretrizes¹⁹, e, como nas versões anteriores, pequenas modificações foram realizadas, sendo que, nesta classificação, foram adicionados pontos específicos à pediatria, tornando, assim, a classificação única para adultos e crianças (Quadro 1).²⁰

Quadro 1 - Classificação de Nice da Hipertensão Pulmonar, 2013.**Classificação da Hipertensão Pulmonar (Nice, 2013)**

1. Hipertensão arterial pulmonar. (HAP)
 - 1.1. HAP Idiopática (HAPI)
 - 1.2. HAP Hereditária (HAPH)
 - 1.2.1 BMPR2
 - 1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
 - 1.2.3 Desconhecida
 - 1.3 Induzida por Drogas e Toxinas
 - 1.4 Associada a:
 - 1.4.1 Doença do tecido conectivo
 - 1.4.2 HIV
 - 1.4.3 Hipertensão Portal
 - 1.4.4 Cardiopatia Congênita
 - 1.4.5 Esquistossomose
- 1'. Doença Veno-oclusiva Pulmonar (DVOP) e/ou Hemangiomatose Capilar Pulmonar (HCP)
- 1''. Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-nascido
2. HP associada à doença do coração esquerdo
 - 2.1. Disfunção Sistólica do Ventrículo esquerdo
 - 2.2 Disfunção Diastólica do Ventrículo esquerdo
 - 2.3. Doença Valvar
 - 2.4 Obstrução de vias de entrada ou saída do coração esquerdo, congênicas ou adquiridas, e cardiomiopatias congênicas.
3. HP associada às doenças pulmonares e/ou hipoxemia
 - 3.1. Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
 - 3.2. Doença Intersticial Pulmonar
 - 3.3. Distúrbio da Respiração no Sono
 - 3.4. Distúrbio de Hipoventilação Pulmonar
 - 3.5. Exposição Crônica à Alta Altitude
 - 3.6. Anomalias do Desenvolvimento
4. HP relacionada ao Tromboembolismo pulmonar Crônico
5. HP com mecanismos multifatoriais não totalmente esclarecidos
 - 5.1 Doenças hematológicas: anemia hemolítica crônica, doenças mieloproliferativas, pós-esplenectomia
 - 5.2 Doenças Sistêmicas: Sarcoidose, histiocitose de células de Langerhans, linfangioleiomiomatose
 - 5.3 Doenças Metabólicas: Doenças de depósito de glicogênio, Doença de Gaucher, Doenças da tireoide
 - 5.4 Outros: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica, HP segmentar.

Fonte: 5º Simpósio Mundial de HP, Nice 2013²⁰

A classificação atual manteve a estrutura de 5 categorias, assim divididas:

1) Hipertensão arterial pulmonar (HAP).

Neste grupo, estão incluídas as doenças cujo principal componente etiológico deriva do envolvimento arterial primário ou secundário. Vale destacar que, na classificação atual, a hemangiomatose capilar pulmonar e a doença veno-oclusiva pulmonar estão no grupo da HAP, mas, como estas doenças apresentam aspectos únicos em relação aos demais componentes deste grupo, foram colocadas em uma categoria específica (1'), assim como a Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-nascido (1''), que, na classificação pediátrica, estava no grupo 1, e, assim, foi preservada, apesar de suas grandes diferenças em relação aos demais componentes do grupo.

2) HP associada à doença do coração esquerdo.

Neste grupo, estão as doenças do coração esquerdo divididas de acordo com a presença de disfunção sistólica ou diastólica do ventrículo esquerdo, doenças valvares, ou que cursam com obstrução de vias de entrada ou saída do coração esquerdo e as cardiomiopatias congênitas.

3) HP associada à doenças pulmonares e/ou hipoxemia.

Todas as doenças parenquimatosas ou condições que determinem hipóxia crônica, exposição a grandes altitudes e distúrbios do sono estão nesta categoria.

4) HP relacionada ao tromboembolismo pulmonar crônico.

5) HP com mecanismos multifatoriais não totalmente esclarecidos.

Dentro deste grupo, está incluída uma série de doenças com mecanismos fisiopatológicos distintos, cuja relação com a HP é multifatorial ou, ainda, parcialmente desconhecida, como as doenças hematológicas, doenças sistêmicas, doenças metabólicas e outras, como a mediastinite fibrosante, a insuficiência renal crônica e a HP segmentar, que é uma condição relacionada à pediatria.

1.4 Hipertensão arterial pulmonar

1.4.1 Definição

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma condição hemodinâmica e fisiopatológica da circulação pulmonar, definida por pressão média da artéria pulmonar (PAPm) maior do que 25 mm Hg, com pressão de oclusão de artéria pulmonar (POAP) menor ou igual a 15 mm Hg (o que exclui o componente venoso, ou pós-capilar), e com resistência vascular pulmonar aumentada (acima de 3WU), desde que afastadas outras condições de HP pré-capilar.¹³

De acordo com a classificação atual, dentro deste grupo, estão incluídas doenças bastante distintas, mas que compartilham a fisiopatologia do envolvimento arterial pulmonar, assim como seu tratamento.

1.4.2 Epidemiologia

A HAP é a forma mais estudada de HP, reunindo o maior número de etiologias. Os maiores registros publicados, como o registro nacional francês de 2006²¹ e o estudo americano REVEAL, de 2010²², demonstraram incidência/prevalência de HAP de 2, 4/15 casos por milhão de habitantes adultos e 2/10, 6 casos por milhão de habitantes adultos, respectivamente, sendo que a forma idiopática apresentou incidência/prevalência de 1/5, 9 casos por milhão habitantes adultos no estudo.

Os registros mais recentes trouxeram informações atualizadas também sobre o fenótipo dos pacientes com PAH, com mudanças ao longo das últimas décadas, sendo que o perfil atual dos pacientes deste grupo, segundo estes registros, é de idade entre 50 ± 14 anos e 65 ± 15 anos, sendo que a predominância do sexo feminino é bastante variável nos registros e pode não existir nos pacientes mais idosos.²³ Estas informações devem ser avaliadas, no entanto, com cautela, uma vez que diversos fatores podem influenciar nestes dados dos diferentes registros.

1.4.3 Fisiopatologia

Na fisiopatologia da hipertensão, atuam mecanismos complexos que, aparentemente, se iniciam com disfunção endotelial, relacionada a diversos fatores desencadeantes, podendo corresponder a insulto mecânico em

condições como hiperfluxo relacionado a cardiopatias congênitas e à hipertensão portal, insulto inflamatório relacionado a doenças do tecido conectivo e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), dano endotelial relacionado à mutação genética nos casos de HAP hereditária, e mecanismos apenas parcialmente conhecidos, como no caso da HAPI. Os fatores causais não são na sua maioria determinantes da doença e a suscetibilidade do indivíduo é um fator bastante importante no desenvolvimento da HP.²⁴

Independente do mecanismo inicial, com o desenvolvimento da HP, existem alterações patológicas comuns às doenças do grupo da HAP caracterizadas por lesões arteriais, tipicamente envolvendo artérias pré-acinares e intra-acinares, com camada muscular presente, que apresentam hipertrofia da camada média, fibrose intimal, fibrose laminar concêntrica intimal e lesões complexas, caracterizadas por (1) lesões plexiformes, (2) desenvolvimento de vasos semelhantes a veias de padrão congestivo e (3) arterite clássica, com inflamação transmural e necrose fibrinoide.²

Assim, os conjuntos destes processos centrais, definidos por inflamação, trombose, vasoconstrição, e remodelamento proliferativo e obstrutivo, que variam de acordo com a etiologia, o perfil genético e o estágio da doença, culminam em elevação da resistência vascular, redução de complacência e aumento da pós-carga ao VD, afetando, diretamente, o VD até sua completa desadaptação mecânica.

1.5 Prognóstico da hipertensão arterial pulmonar

A história natural da hipertensão pulmonar derivada do registro americano de 1980 demonstrava uma sobrevida de 2,8 anos após o diagnóstico.²⁶ Embora o manejo destes pacientes tenha mudado consideravelmente nas últimas décadas, com estabelecimento de novos parâmetros de tratamento e com surgimento de tratamentos específicos, a HAP continua sendo progressiva e fatal.

Dados mais recentes, como aqueles obtidos do registro francês, demonstram taxas de sobrevida de 1, 2 e 3 anos de 82,9%, 67,1%, e 58,2%, respectivamente, em pacientes portadores de HAPI, HPH e HAP secundária a anorexígenos²⁷, enquanto os dados de sobrevida do REVEAL demonstraram sobrevida de 1 e 3 anos após o diagnóstico de 87% e 72,1%, respectivamente.²⁸ Estes dois estudos apresentam diversas diferenças metodológicas, que justifica o encontro de diferenças nos resultados, embora fique claro, em ambos estudos, que a HAP ainda é uma condição clínica progressiva e fatal.

A análise univariada do registro francês demonstrou como critérios de melhor prognóstico: sexo feminino, classes funcionais I e II, maiores distâncias no teste de caminhada de 6 minutos, menor pressão de átrio direito e maior débito cardíaco. A análise multivariada demonstrou apenas 3 critérios independentes: sexo, teste de caminhada e débito cardíaco.

Os dados do REVEAL demonstram critérios de pior prognóstico semelhantes, como sexo masculino, classes funcionais III e IV, e teste de

caminhada com distância inferior a 165 m. No entanto, outros fatores preditivos se mostraram importante nesta população, como: etiologia da HAP, sendo que as associações com hipertensão portal, doença do tecido conectivo e histórico de HAP familiar apresentaram pior prognóstico, assim como idade maior que 60 anos, resistência vascular pulmonar maior que 32 Woods, pressão de átrio direito maior que 20 mm Hg, insuficiência renal, pressão arterial sistólica menor que 110 mm hg em repouso, frequência cardíaca basal maior que 92 batimentos por minuto, peptídeo natriurético (BNP) maior que 180 pg/mL, presença de derrame pericárdico e capacidade de difusão do monóxido de carbono menor ou igual a 32% do predito.²⁸

1.6 Papel da tomografia computadorizada na avaliação da HP

A TC é parte integrante do algoritmo de investigação da HP, segundo as últimas diretrizes, seja com a técnica de alta resolução para avaliar as alterações do parênquima pulmonar seja com a técnica de angiotomografia das artérias pulmonares (angioTC) para avaliação de pacientes com suspeita de tromboembolismo crônico (TEPc).^{13,29}

Na avaliação dos pulmões de pacientes com hipertensão pulmonar, a tomografia auxilia na detecção de lesões parenquimatosas, que podem estar relacionadas ao próprio quadro de HP, como os nódulos centrolobulares em vidro fosco, especialmente comuns nos quadros de HAPI, e que, patologicamente, representam granulomas de colesterol, relacionados à

macrófagos que fagocitam hemácias após quadros de hemorragia pulmonar.³⁰ Os nódulos centrolobulares em vidro fosco podem, também, estar relacionados à hemangiomatose capilar pulmonar (HCP) e à doença veno-oclusiva pulmonar (DVOP), sendo que, nestas condições, os nódulos são, usualmente, mais numerosos e maiores, particularmente na HCP, com distribuição usualmente difusa e, por vezes, geográfica.³¹ Outros achados também foram descritos nestas duas doenças, como a presença de espessamentos septais regulares, usualmente não muito numerosos, derrame pleural e linfonodomegalia mediastinal.³² A suspeita tomográfica de HCP ou DVOP é fundamental, uma vez que há implicações prognósticas e terapêuticas relevantes, já que o uso de vasodilatadores oferece maior risco de desenvolvimento de edema pulmonar nestes pacientes.

A TC é, também, útil no diagnóstico e avaliação de outras alterações pulmonares, que podem ser comorbidades em paciente com HP, como enfisema, doenças intersticiais e outros, e, por vezes, é determinante no diagnóstico etiológico da HP, como, por exemplo, na síndrome de enfisema e fibrose pulmonar combinados. Este quadro clínico cursa com a associação do enfisema à fibrose pulmonar e estes pacientes, frequentemente, apresentam HP. A TC é fundamental na caracterização das alterações parenquimatosas que possibilitam o diagnóstico destes pacientes.³³

Além da avaliação parenquimatosa, a angioTC também tem papel na avaliação dos pacientes com HP. Embora não seja o método de escolha na exclusão do diagnóstico de TEPc, papel este que cabe à cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão, a angioTC pode ser realizada como

complemento ou alternativa à angiografia pulmonar invasiva. A angioTC pode demonstrar lesões mediastinais ou outras condições que mimetizam o quadro de TEPc, detectar pequenos trombos que, por vezes, ficam obscurecidos na angiografia, demonstrar a espessura das paredes dos vasos, caracterizar estruturas adjacentes, além de exibir outros sinais de TEPc, como a circulação colateral brônquica e o padrão de perfusão em mosaico do parênquima pulmonar. Por estes motivos, a angioTC é um método frequentemente utilizado na avaliação dos pacientes com HP, embora sua indicação, segundo as diretrizes, seja apenas para os pacientes cuja cintilografia demonstra alterações sugestivas de TEPc.³⁴

Os achados tomográficos no estudo contrastado podem ser divididos em cardíacos e vasculares.

Os achados cardíacos devem ser caracterizados preferencialmente por meio de estudo sincronizado com eletrocardiograma, para que seja possível a obtenção de imagens sistólicas e diastólicas, e os achados são aqueles característicos da adaptação ou falência das câmaras direitas, como hipertrofia ventricular, definida por espessura da parede maior do que 4 mm, dilatação do ventrículo direito, retificação ou abaulamento do septo interventricular para o interior do ventrículo esquerdo, dilatação do átrio direito, da veia cava inferior e das veias hepáticas, e derrame pericárdico.

Os achados vasculares clássicos de HP são: aumento do calibre do tronco da artéria pulmonar (maior do que 2,9 cm na altura de sua bifurcação, ortogonal ao eixo longo do vaso), presença de relação maior do que 1,0 entre os calibres do tronco da artéria pulmonar e da aorta ascendente

medidos no mesmo corte, denominado índice PA:A, presença de calibre aumentado das artérias pulmonares segmentares em relação ao calibre dos brônquios correspondentes.³⁵

O aumento do calibre do tronco da artéria pulmonar foi estudado por Tan *et al.* (1998), que encontraram sensibilidade de 87%, especificidade de 89% e valor preditivo positivo de 97% para o diagnóstico de HP em pacientes com doença parenquimatosa avançada.³⁶ Neste estudo, utilizou-se mPAP acima de 20 mm Hg como critério para HP, o que limita a validade atual destes resultados. Devaraj *et al.* (2008) estudaram o calibre da artéria pulmonar em pacientes com fibrose pulmonar, e, nesta população, o calibre da artéria pulmonar não se correlacionou com a presença de HP.³⁷

A presença de índice PA:A acima de 1 foi preditivo para o diagnóstico de HP, com sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo de 70%, 92%, 96% e 52%, respectivamente, especialmente em pacientes com menos de 50 anos, embora este estudo também tenha utilizado mPAP acima de 20 mm Hg como critério para HP.³⁸

Iyer *et al.* (2014) publicaram, recentemente, um estudo no qual demonstraram que o índice PA:A correlacionou-se linearmente com a mPAP em pacientes com doença pulmonar obstrutiva grave, após ajuste por análise multivariada com sensibilidade e especificidade de 73% e 84% para o diagnóstico de HP, com performance melhor do que o ecocardiograma nesta população.³⁹

Devaraj *et al.* (2010) utilizaram um índice composto entre o índice PA:A e a pressão sistólica do ventrículo direito estimada pelo ecocardiograma, e

encontraram melhores resultados para a detecção de HP com este índice composto do que com cada modalidade isoladamente.⁴⁰

Revel *et al.* (2009) estudaram, por meio da angioTC com sincronização cardíaca, a diminuição da distensibilidade da artéria pulmonar, definida pela mudança na área seccional do vaso entre sístole e diástole, e calculada dividindo-se a diferença entre as áreas seccionais máxima e mínima pela área seccional máxima, e multiplicando-se o resultado por 100. Neste estudo, distensibilidade menor do que 16,5% demonstrou sensibilidade de 86% e especificidade de 96% para o diagnóstico de HP.⁴¹

1.7 A TC de dupla energia e seu papel no estudo da HP

A tomografia computadorizada de dupla energia (TCDE) é uma evolução dos sistemas de tomografia computadorizada, que possibilita a obtenção de imagens por meio de feixes de RX com energias diferentes. Este conceito já havia sido experimentado há mais de 30 anos, embora limitações técnicas daquela época impedissem sua utilização clínica.⁴² As primeiras aquisições com dupla energia eram baseadas em duas aquisições distintas, com posterior fusão de imagens, o que limitava sua aplicação em estruturas com alta mobilidade como as estruturas pulmonares. Em 2005, a Siemens lançou no mercado o primeiro tomógrafo de dois tubos (*Definition; Siemens Medical Solutions*, Forchheim, Alemanha), que possibilitou a aquisição simultânea de imagens com dupla energia no tórax. Nestes

equipamentos, dois tubos de RX separados por 90 graus operam com níveis de energia diferentes, habitualmente, com tensões de tubo de 80 kVp e 140 kVp, que correspondem aos níveis de 52 keV e 72 keV, sendo que cada tubo tem um sistema de detectores correspondente para a formação de imagens.

Independente do tomógrafo empregado para obtenção de imagens com dupla energia, o foco desta técnica é a decomposição de materiais, ou seja, a capacidade identificar materiais específicos, podendo, assim, gerar imagens de determinados materiais, ou, inversamente, suprimir determinados materiais, e realizar a quantificação específica destes materiais. A decomposição de materiais só é possível porque a atenuação dos tecidos ocorre de forma distinta com diferentes níveis de energia⁴³, e, desta forma, tecidos com atenuação semelhante em um determinado nível de energia, podem ser diferenciados ao se analisar a atenuação desses com dois níveis distintos de energia.

A atenuação dos raios X é causada pelo efeito fotoelétrico, que é proporcional ao número atômico dos materiais, e pelo espalhamento Compton, que é inversamente proporcional ao nível de energia do feixe de raios X.⁴⁴ Desta forma, materiais com baixo número atômico, como o músculo, apresentam discreta redução de sua atenuação, medida em unidades Hounsfield, enquanto materiais com alto número atômico, como o lodo, apresentam grande redução de sua atenuação.

No pulmão, esta técnica possibilita a diferenciação de 3 componentes distintos: ar, partes moles e lodo. Além disso, como o nível de energia do

tubo de 80 kV (52 keV) é discretamente maior do que a energia de ligação da camada K no Iodo, o efeito fotoelétrico é maximizado, produzindo imagens de excelente contraste.

As aplicações clínicas desta técnica no tórax estão relacionadas à distribuição do Iodo no parênquima pulmonar, que está intimamente relacionada à perfusão pulmonar.⁴⁵⁻⁴⁷ No estudo conduzido por Thieme *et al.* (2008), o mapa de Iodo obtido por TCDE demonstrou, em comparação com a cintilografia, sensibilidade e especificidade de 75% e 80%, respectivamente, e valor preditivo negativo de 66% para o diagnóstico de embolia pulmonar, por paciente, enquanto que a sensibilidade por segmento foi de 83%, com especificidade de 99%, e valor preditivo negativo de 93%.⁴⁵ Neste estudo, existia uma limitação na cobertura anatômica de um dos tubos de raios X da TC, que implicava na falta de imagens em regiões periféricas dos pulmões. Atualmente, este problema ocorre raramente, pois esta cobertura foi ampliada. Recentemente, Dournes *et al.* (2014) publicaram um estudo que demonstrou sensibilidade e especificidade de 100% e 92% para o diagnóstico de TEP crônico em pacientes com HP, por meio da perfusão obtida por TCDE.⁴⁸

A TCDE dos pulmões fornece, ao mesmo tempo, um exame de angioTC de ótima qualidade e uma tomografia de alta resolução dos pulmões, com informações adicionais sobre a perfusão pulmonar.⁴⁵

A distribuição do Iodo obtida com os exames de TCDE pode ser ilustrada por meio de diferentes mapas de cores, que podem apresentar padrão homogêneo, ou com defeitos perfusionais. Esta distribuição pode,

também, ser estudada de forma quantitativa, uma vez que, da mesma forma que medimos uma área na imagem e obtemos um valor em unidades Hounsfield, a TCDE fornece, além do valor da atenuação, uma medida da quantidade de lodo naquele volume em mg/ml.

Kim *et al.* (2014) demonstraram que os padrões de perfusão pulmonar classificados pelo mapa de lodo obtido pela DECT se correlacionam com a etiologia da HP.⁴⁹ Recentemente, Ameli-Renani *et al.* (2014) publicaram o primeiro estudo a investigar a viabilidade da aplicação de um método quantitativo derivado da TCDE para análise de pacientes com suspeita de HP.⁵⁰ Com medidas do realce dos vasos centrais, assim como medidas do realce do parênquima pulmonar e sua heterogeneidade, encontraram um realce da artéria pulmonar central aumentado nos pacientes com HP, e redução do realce parenquimatoso. Além disso, o realce parenquimatoso se correlacionou com a resistência vascular pulmonar, e a razão simples entre o realce central e parenquimatoso se correlacionaram ainda melhor com a resistência vascular pulmonar, e ajudaram a diferenciar pacientes com HP daqueles com hemodinâmica normal do coração direito.

A heterogeneidade das alterações vasculares encontrada na HAP não é inteiramente conhecida e, como a TCDE é capaz de quantificar os defeitos perfusionais, esta técnica poderia fornecer dados importantes na compreensão da doença e, potencialmente, ser um marcador da heterogeneidade e evolução da doença, embora, na literatura, não haja, ainda, dados disponíveis sobre esta aplicação.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar a relação da distribuição do lodo no parênquima pulmonar por meio da TCDE em pacientes com HAP em comparação com indivíduos normais.

2.2 Objetivo secundário

Avaliar a distribuição do lodo no parênquima pulmonar por meio da TCDE, comparando os resultados com o perfil hemodinâmico e a gravidade de doença nos pacientes portadores de HAP.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Comissão de Ética

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Protocolo de Pesquisa 10303.

3.2 Amostra

Pacientes com idade maior do que 18 anos acompanhados na Unidade de Circulação Pulmonar do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP), com diagnóstico de HAP confirmado por meio de cateterismo cardíaco direito e submetidos a exame de TCDE como parte do algoritmo de investigação diagnóstica, com, no máximo, 30 dias entre os exames.

O grupo-controle foi composto por pacientes com suspeita clínica de TEP, cuja estratificação de risco demonstrava baixa probabilidade para TEP, com angioTC normal, e ecocardiograma sem alterações relacionadas à HP ou a outras cardiopatias.

3.3 Local do estudo

Os cateterismos foram realizados no laboratório de Hemodinâmica do InCor HCFMUSP e as TCDE foram realizadas no setor de imagem do Hospital do Coração de São Paulo.

3.4 Protocolo

3.4.1 Cateterismo cardíaco direito

O cateterismo cardíaco direito foi realizado por médico do serviço de Hemodinâmica do InCor-HCFMUSP. Foi realizada punção da veia jugular interna direita empregando-se a técnica de Seldinger, ou dissecação de veia antecubital/punção de veia femoral na impossibilidade de acesso central.

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

O diagnóstico de HAP foi definido com base na Diretriz de 2013 a partir do encontro de PAPm ≥ 25 mmHg e POAP ≤ 15 mm Hg, e com resistência vascular pulmonar aumentada (acima de 3WU).¹³

Os parâmetros hemodinâmicos invasivos como os valores relativos à pressão foram medidos diretamente, enquanto o cálculo do DC obtido pelo método de termodiluição, sendo a média de três valores usada como

referência. Na impossibilidade de medida direta, foi realizada coleta de gasometria de sangue arterial e de sangue venoso misto para cálculo por meio da equação de Fick (pelo método de Dubois). A RVP foi calculada pela razão entre (PAPm – POAP) e DC; expressa em unidades UIWood.

3.4.2 Tomografia computadorizada de dupla energia

A TCDE pode gerar mapas de Iodo por meio da técnica de decomposição de materiais (água, ar e partes moles) e, a partir destas imagens, medir a quantidade de Iodo em determinado volume de tecido pulmonar. Estas medidas podem ser expressas em valores absolutos (mg de Iodo por ml de tecido pulmonar) ou porcentagem relativa da concentração máxima. Esta análise, denominada PBV (*pulmonar blood volume*), já foi previamente validada como um marcador análogo da perfusão pulmonar.⁴⁷

3.4.2.1 Aquisição de imagem

A aquisição de imagem da TCDE foi realizada por meio da segunda geração do tomógrafo de dois tubos, *Somaton Definition Flash V40A* (*Siemens Healthcare*, Forchheim, Alemanha) em modo de dupla energia.

Os pacientes foram posicionados no isocentro do gantry, com punção venosa na veia antecubital (preferencialmente direita), por meio de cateter de 20 G. Para o cálculo do intervalo entre o início da injeção do contraste e o início da aquisição tomográfica, denominado *delay*, foi, inicialmente, injetado

10 mL de contraste iodado intravenoso (iobitrol 350 mg/ml; Henetix, Guerbet, França) seguido de injeção de 30 mL de soro fisiológico, ambos injetados em velocidade de 4mL/s por meio de bomba injetora modelo Stellant (Medrad, Warrendale, EUA), com realização de cortes estacionários no nível da artéria pulmonar. A aquisição deste bloco de imagens se iniciava 5 segundos após o início da injeção do contraste e era finalizada com a presença do contraste na aorta ascendente. Esta passagem do contraste foi acompanhada em tempo real no console do tomógrafo. Este grupo inicial de imagens foi utilizado para se calcular a curva densidade/tempo da artéria pulmonar e determinar o tempo em que ocorre o pico da contrastação da artéria pulmonar.⁵¹ O *delay* para a aquisição da TCDE correspondeu ao tempo medido nesta aquisição para obtenção do pico da contrastação da artéria pulmonar, adicionando-se 7 segundos.

O volume de contraste utilizado para a aquisição de dupla energia foi calculado com base na fórmula:

$$\text{Volume} = \text{velocidade de infusão} \times (\text{delay} + \text{tempo de aquisição} - 6)^{52}$$

A injeção do contraste foi seguida de injeção de 30 ml soro fisiológico, também a 4 ml/s.

Os cortes tomográficos da TCDE foram obtidos em apneia médio inspiratória, obtidos na direção caudocranial, com início da aquisição 7 segundos após o tempo calculado do pico da contrastação da artéria pulmonar, e com os seguintes parâmetros: tubo A, 140 kV com corrente de

tubo de referência de 75 mA, tubo B, 80 kV com corrente de tubo de referência de 200 para pacientes de até 75 Kg e de 300 mA para pacientes com mais de 75 Kg, com modulação de dose (*Care Dose 4D; Siemens Healthcare*). Todos estudos foram realizados com colimação de 128 x 0,6 mm, tempo de rotação de 0,28 s e pitch 0,8.

Para cada exame, foram reconstruídas imagens com 1 mm de espessura e 1 mm de incremento com algoritmos para partes moles (B30) e parênquima pulmonar (I70), além de imagens de 3 mm de espessura e 3 mm de incremento com algoritmo para análise de perfusão (D30). Todas as imagens foram ponderadas em 80 kV, 140 kV e foram, também, geradas imagens combinadas, ponderadas com 40% em 140 kV e 60% em 80 kV.

O *software* do tomógrafo calculou, automaticamente, as doses de radiação sob a forma de DLP (*dose length product*), expressas em mGy. A dose efetiva foi calculada multiplicando-se o DLP pelo fator de correção para exames de tórax, que corresponde a 0,017.⁵²

3.4.2.2 Pós-processamento

Todos os dados foram transferidos para uma estação de trabalho e processados por meio da plataforma Syngo Via versão 20 (*Siemens Healthcare*, Forchheim, Alemanha). Para a análise do PBV (*pulmonar blood volume*), foi utilizado o *software Lung Analysis* da plataforma Syngo Via, que, ao processar as imagens de 80 e 140 kV, gera imagens do PBV por meio de mapa de cores. Foi utilizado o padrão LUT *hot body* para a determinação da

escala de cores, sobrepostas às imagens em escala de cinzas, para melhor delimitação dos vasos e de possíveis alterações parenquimatosas.

3.4.2.3 Qualidade de imagem e radiação

A qualidade das imagens foi avaliada em relação ao grau de opacificação da AP, que, para ser considerada diagnóstica, deveria apresentar, no mínimo, 300 HU.

A dose de radiação foi registrada por meio do relatório da DLP (*dose length product*), fornecido pelo aparelho, e aplicado o devido coeficiente de conversão anatômica para o tórax (0.017), para a obtenção da dose efetiva em miliSievert (mSv).⁵³

3.4.2.4 Análise quantitativa das imagens

As imagens foram analisadas por um radiologista com experiência de 20 anos em radiologia torácica e com mais de quatro anos de experiência com estudos de dupla energia.

Embora não fosse o objetivo primário do estudo, foram obtidas medidas dos calibres da artéria pulmonar (AP), da aorta (AO), ventrículo direito (VD) e ventrículo esquerdo (VE), e calculadas as relações AP/AO e VD/VE. Estas medidas foram correlacionadas com a presença de HP, e

realizado cálculo da curva ROC para o diagnóstico de HP, e, também, foram correlacionadas com os parâmetros hemodinâmicos.

Para a análise quantitativa da distribuição do Iodo no parênquima pulmonar, as imagens foram, inicialmente, normalizadas para a artéria pulmonar por meio da colocação de um ROI sobre o tronco da artéria pulmonar. Nesta normalização, o *software* assume que o realce máximo, por meio do qual será elaborada a escala de cores, é determinado pelo realce da artéria pulmonar, uma vez que, na angioTC das artérias pulmonares, este é o vaso com maior contrastação, por definição do método. Ao normalizar as imagens para a artéria pulmonar, o *software* determina qual foi o realce da artéria pulmonar em HU, que foi denominado PAenh.

Após esta etapa, foram obtidos volumes fixos de regiões de interesse (R.O.I.) de formato redondo, com $1,0\text{ cm}^2$ de área. Estas medidas determinaram a quantidade de Iodo caracterizado no volume, expressa em miligramas de Iodo por ml (mg/ml) de tecido pulmonar.

Foram definidos 3 planos anatômicos para a realização das medidas ao longo do eixo longitudinal dos pacientes, assim caracterizados:

- a)** Plano do arco aórtico: definido pelos limites do arco aórtico;
- b)** Plano da artéria pulmonar direita: definido pelos limites da porção horizontal da artéria pulmonar direita;
- c)** Plano da veia pulmonar inferior direita: definido pelo corte que demonstra o eixo longitudinal desta estrutura.

Em cada um destes cortes, foram realizadas medidas no eixo ântero-posterior para a determinação da heterogeneidade na distribuição do Iodo, evitando-se realizar a medida em regiões contendo vasos.

Foram realizadas 8 medidas no eixo ântero-posterior, na linha média de cada hemitórax direito (Figura 31), equidistantes, sendo 4 na região anterior e 4 na região posterior. As medidas foram numeradas de 1 a 8, no sentido ântero-posterior, assim, a medida 1 corresponde à medida mais anterior e a 8 à mais posterior, enquanto que as medidas 4 e 5 correspondem às medidas centrais. Não foram obtidas medidas no pulmão esquerdo, pois a imagem cardíaca limita a avaliação de forma padronizada, uma vez que apresenta dimensões variáveis entre os pacientes. A avaliação no sentido laterolateral não foi realizada, pois a presença das fissuras, neste plano, limita a coerência espacial entre as medidas.

Figura 1 - Mapa de Iodo obtido por meio de TCDE, com regiões de interesse redondas, com área de 1 cm², correspondendo às medidas posteriores (A) e anteriores (B) deste hemitórax.

Para análise exploratória (*post hoc*), foi feita, também, a correção dos ROIS pela PAenh.

3.5 Análise Estatística

Os dados contínuos foram descritos como média e desvio-padrão, e os categóricos como proporção. A comparação dos dados contínuos, entre os grupos HAP e controle, foi realizada por meio do teste t de Student, enquanto que a dos dados categóricos foi realizada com o teste exato de Fisher. O comportamento dos diferentes pontos de medidas da quantidade de lodo por ml de pulmão foi comparado entre os grupos por meio de análise de variância *two-way*. O teste de correlação de Pearson foi realizado para correlacionar os índices tomográficos e os marcadores de gravidade. Curvas ROC foram construídas para avaliar a capacidade de alguns parâmetros tomográficos em diferenciar ambos os grupos de estudo. Valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 População do estudo

As TCDE dos pacientes com HAP foram realizadas no período de agosto de 2010 a novembro de 2013. Os exames dos controles foram realizados entre maio de 2013 e maio de 2014.

As características basais dos 21 pacientes com HAP e dos 24 controles estão apresentadas, comparativamente, na Tabela 1.

Tabela 1 – Características clínicas e hemodinâmicas da amostra estudada.

	HAP (N=21)	CONTROLES (N=24)	P
Idade (anos)	42 ± 14	40 ± 1	0,63
Sexo Fem (%)	66,7	87,5	0,15
Peso (Kg)	69 ± 9	72 ± 17	0,68
Altura (cm)	161 ± 9	165 ± 8	0,89
TC6M (m)	40 ± 92		
BNP basal (pg/ml)	242 ± 292		
Hemodinâmica			
PAD (mmHg)	13 ± 4		
PAPm (mmHg)	55,9 ± 17,7		
PAPo (mmHg)	12 ± 4		
DC (L/min)	4,2 ± 1,5		
RVP (Wood)	13,1 ± 11,7		
Classe funcional (NYA)			
I/II	10 (47,6%)		
III/IV	11 (52,4%)		
Diagnóstico			
DTC	6 (28,6%)		
HAPI	11 (52,4%)		
Sch	4 (19%)		

TC6M: teste de caminhada de seis minutos; BNP: peptídeo natriurético; PAD: pressão de átrio direito; PAPm: pressão da artéria pulmonar média; PAPo: pressão da artéria pulmonar ocluída; DC: débito cardíaco; RVP: resistência vascular pulmonar; DTC: doença do tecido conectivo; HAPI: hipertensão arterial pulmonar idiopática; Sch: esquistossomose.

4.2 Dados da TC

Todos os exames foram considerados diagnósticos. O realce médio da AP foi de 489 ± 120 HU, não havendo diferença entre os grupos HAP e controle.

A dose equivalente média de radiação obtida por meio do DLP (dose *length product*), fornecido pelo aparelho, foi de $5,3 \pm 1,1$ mSv, sem diferença entre os grupos.

Notam-se diferenças significativas nos calibres da AP, VD e VE entre os grupos HAP e controle (Figura 2).

Figura 2 - Comparação entre calibre da AP (A), diâmetros do VD (B) e VE (C) entre os grupos HAP e controle.

Também demonstraram diferenças significativas as medidas das relações do calibre AP/AO, e VD/VE entre os grupos HAP e controle (Figura 3).

Figura 3 - Comparação entre os calibres AP/AO (A), e os diâmetros VD/VE (B), entre os grupos HAP e controle.

As curvas ROC mostraram que um diâmetro da artéria pulmonar maior do que 2,9 cm demonstra, nesta população, sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de HP de 90,5% e 100%, respectivamente, com área sob a curva de 0,97. Relação AP/AO maior do que 1,1 cm apresenta sensibilidade e especificidade de 85,7% e 100%, respectivamente, com área sob a curva de 0,94 (Figura 4).

Figura 4 - Curvas ROC para a capacidade do diâmetro da artéria pulmonar (A) e da relação AP/AO (B) diagnosticar HP.

4.3 Dados da TCDE

O realce da artéria pulmonar calculado pela técnica de dupla energia (PAenh) não demonstrou diferença significativa entre os pacientes com hipertensão pulmonar e os controles (Figura 5).

Figura 5 - Comparação da PAenh entre os grupos HAP e controles.

Houve diferença significativa entre os grupos HAP e controle nas concentrações médias de Iodo entre as diferentes regiões pulmonares apical, média e basal, e, também, na média global das medidas de todos os níveis (Figura 6).

Figura 6 - Comparação entre as médias de concentração de Iodo nos pacientes com HAP e nos controles, nos níveis apical (A), médio (B), basal (C) e na análise global (D).

4.4 Correlação de dados

A PAenh demonstrou relação negativa com o DC (Figura 7).

Figura 7 - Relação entre PAenh e DC

A PAPm demonstrou correlação positiva com a razão AP/AO (Figura 8).

Figura 8 - Relação entre PAPm e calibre AP/AO

A PAPm também demonstrou correlação positiva com a razão VD/VE (Figura 9).

Figura 9 - Relação entre PAPm e diâmetro AP/AO.

Houve diferença significativa nas concentrações de lodo entre as diferentes regiões pulmonares, evidenciando um gradiente ântero-posterior, em ambos os grupos. O grupo HAP apresentou valores médios de concentração de lodo inferiores aos dos controles em todas as regiões estudadas (Figura 10).

Figura 10 - Distribuição anteroposterior da concentração de Iodo no parênquima pulmonar nos níveis apical (A), médio (B) e basal (C).

Os gradientes corrigidos pela PAenh demonstram que, apesar da manutenção do gradiente, não se observa mais a diferença estatística entre os grupos HAP e controle (Figura 11).

Figura 11 - Distribuição anteroposterior da concentração de Iodo no parênquima pulmonar, antes e após a correção pela PAenh, nos níveis apical (A), médio (B), e basal (C) .

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A TCDE é uma técnica oriunda da evolução dos tomógrafos. O emprego desta técnica nos pulmões é capaz de gerar, por meio da decomposição matemática de materiais, mapas de distribuição de Iodo no parênquima pulmonar. Esta técnica já foi validada na detecção de defeitos perfusionais nos pulmões, em quadros de tromboembolismo pulmonar agudo e crônico, e se correlaciona de forma adequada com a cintilografia.⁴⁸

No mapa colorido de Iodo, as alterações perfusionais podem ser quantificadas de forma subjetiva em categorias de defeitos perfusionais, que apresentam relação com o diagnóstico etiológico. O aspecto mais encontrado na HAP nos mapas de cor é o aspecto normal ou difusamente homogêneo, diferente dos pacientes com TEP crônico, que demonstram aspecto heterogêneo, com áreas de defeito perfusional triangulares, com base pleural, semelhantes às imagens encontradas na cintilografia.⁴⁹

As limitações da TCDE podem gerar resultados falsos negativos e falsos positivos na avaliação de defeitos perfusionais dos mapas de Iodo, como marcador da perfusão pulmonar. Os casos de falso negativo ocorrem, principalmente, porque áreas de oclusão vascular parcial podem não causar alteração significativa nos mapas de cor.⁵⁴ Os casos de falso positivo ocorrem por defeitos perfusionais causados por alterações nas vias aéreas, que determinam vasoconstrição local, e, por consequência, aparecimento de defeitos perfusionais. Alterações parenquimatosas também determinam

alteração do mapa de cores, mas uma leitura conjunta das imagens convencionais com o mapa de cores impede que estas sejam uma limitação importante

Outros artefatos, comuns à TC, também afetam a análise da DECT, como artefatos de movimento, artefatos relacionados ao contraste denso na veia cava superior e nos vasos centrais, artefatos de baixa dose de radiação e outros.⁵⁴

A análise quantitativa do mapa de Iodo foi descrita apenas recentemente por Meinel *et al.* (2013), que estudaram sua aplicação em pacientes com TEP crônico⁵⁵, enquanto Amelie-Rahani *et al.* (2014) estudaram o emprego desta técnica na avaliação de pacientes com suspeita de HP, incluindo todas as etiologias, sendo que, neste estudo, não houve confirmação de todos os casos de HP por meio de cateterismo direito.⁵⁰

No presente estudo, o mapa de distribuição de Iodo obtido pela TCDE foi avaliado de forma quantitativa em pacientes com HAP e em um grupo-controle, correlacionando os achados com marcadores hemodinâmicos. Do nosso conhecimento, não foram encontrados na literatura relatos da utilização deste método, de forma quantitativa, na avaliação do parênquima pulmonar em pacientes com HAP.

A população de pacientes estudada representa uma amostra significativa dos pacientes em acompanhamento na Unidade de Circulação Pulmonar (InCor-HCFMUSP). Em comparação com a população do registro americano REVEAL²², os pacientes da nossa amostra se mostraram semelhantes em relação à idade em anos (42 ± 14 x 50 ± 14), predominância

do sexo feminino (66,7% x 79,5%), e distribuição dos pacientes nas classes funcionais III/IV (52,4% x 56,5%)

Em relação ao registro francês⁵⁶, nossa população se apresenta semelhante em relação à idade em anos (42 ± 14 x $52,5 \pm 16,1$), predominância feminina (66,7% x 65%), com menos pacientes nas classes funcionais III/IV (52,4% x 75%).

As principais etiologias do grupo de pacientes com HAP na nossa amostra foi semelhante à população em acompanhamento na Unidade de Circulação Pulmonar do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP).⁵⁷ Na nossa amostra, DTC correspondeu a 28,6% dos casos, enquanto na população de referência correspondeu a 29%, HAPI e Sch corresponderam a 52% e 19% da nossa amostra, enquanto que, na população de referência, estas etiologias corresponderam a 25% e 17%.

Em relação à qualidade da angioTC oriunda da aquisição por TCDE, diversos estudos demonstram que esta técnica apresenta uma vantagem em relação ao método convencional com apenas uma energia, pois a aquisição de baixa voltagem determina aumento do contraste relativo do lodo, melhorando, assim, a contrastação das artérias pulmonares. Na aquisição convencional com baixa voltagem, resultado semelhante é obtido, mas, na ausência de uma aquisição simultânea com alta voltagem, as imagens apresentam nível de ruído aumentado, estando, assim, mais propensas a diversos artefatos. Na TCDE, a aquisição simultânea de alta e baixa energia possibilita a obtenção de imagens com excelente contraste e baixo ruído,

ideais para a interpretação diagnóstica.⁵⁸ Na amostra estudada, todos os pacientes apresentaram grau de opacificação adequado para análise das artérias pulmonares, com atenuação maior do que 300 HU em todos os exames (média de 489 ± 120 HU).

A dose de radiação dos exames de TCDE são, habitualmente, equivalentes às doses obtidas em exames de angioTC em aparelhos com múltiplos detectores. Técnicas de redução de dose modernas estão incorporadas à aquisição da TCDE, fazendo com que isto não seja uma limitação para esta técnica. Nos exames realizados, a dose média de radiação foi equivalente às médias da literatura para angiotomografia das artérias pulmonares.⁵⁹

Nossos resultados demonstram que os critérios tomográficos clássicos para o diagnóstico de HP, como aumento do calibre da AP, aumento da relação dos calibres da AP/AO e aumento da relação VD/VE, demonstraram bom desempenho na discriminação entre pacientes com HAP e pacientes normopressóricos, com excelentes sensibilidades e especificidades, além de correlação positiva entre a PAPm, e as relações AP/AO e VD/VE. Na população estudada, há grande prevalência de HP, com poucos pacientes acima de 60 anos, em que, sabidamente, o desempenho do método é menor, e, por este motivo, estes resultados diferem de outras séries publicadas.^{35,37,38}

A medida do PAenh foi descrita, recentemente, por Ameli-Renani (2014); neste trabalho, os autores encontraram que aumento da PAenh nos pacientes com HP em relação aos controles. Este dado não foi confirmado

na nossa população, mas inúmeras diferenças metodológicas poderiam justificar os resultados discrepantes. O referido trabalho incluiu, de forma retrospectiva, pacientes com HP de diversas causas, incluindo pacientes com TEP crônico, que diferem, fisiopatologicamente, dos pacientes com HAP. Nem todos os pacientes tiveram o diagnóstico de HP confirmado por cateterismo direito. A técnica de aquisição empregada utilizou a detecção automática do contraste para início da aquisição, o que interfere no início da aquisição em relação ao pico de contraste e, também, determina necessidade de maior volume de contraste iodado.⁶⁰ Embora não tenhamos encontrado diferenças na PAenh entre os grupos, encontramos uma correlação negativa significativa entre a PAenh e o débito cardíaco, o que estaria alinhado com os dados do referido trabalho de Ameli-Renani *et al.* e com estudos da cinética pulmonar por meio ressonância magnética (RM) em pacientes com HP⁶¹, que demonstram aumento no tempo entre os picos de contraste da aorta e da artéria pulmonar em pacientes com HP.

A análise das concentrações de Iodo no parênquima pulmonar demonstrou haver um gradiente ântero-posterior evidente, com maiores concentrações nas regiões posteriores, em acordo com estudos prévios.⁴⁷ Este gradiente se mostrou preservado nos pacientes com HAP, embora os valores de concentração de Iodo se mostraram difusamente menores do que aqueles encontrados nos controles. Ameli-Renani *et al.* empregaram técnica distinta na avaliação do parênquima pulmonar e mediram apenas o realce parenquimatoso e não a concentração de Iodo. Embora conceitualmente similares, não existem relatos na literatura do grau de correlação destas

medidas. Apesar destas limitações citadas, estes autores relatam, de forma análoga aos nossos achados, redução do realce do parênquima, embora eles tenham demonstrado uma relação positiva entre heterogeneidade do realce parenquimatoso e o aumento da resistência vascular pulmonar (RVP), que não foi confirmada na relação entre a concentração parenquimatosa de Iodo e os dados de RVP do grupo HAP.

O baixo fluxo sanguíneo poderia explicar a menor magnitude do gradiente de concentração de Iodo em pacientes com HAP. Como não dispúnhamos do débito cardíaco dos pacientes do grupo-controle, para a correção da medida da concentração de Iodo pelo fluxo sanguíneo pulmonar, optamos por utilizar como fator de correção a medida da PAenh, uma vez que essa apresentou correlação significativa com o débito cardíaco. Após essa correção, não foram encontradas diferenças entre os grupos controle e HAP, embora o gradiente ântero-posterior tenha continuado evidente em ambos os grupos. Esse achado sugere que a redução na concentração de Iodo tenha no menor débito cardíaco característico de pacientes com HAP seu mecanismo predominante.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

A análise da perfusão pulmonar por meio da TCDE evidenciou a presença de gradiente ântero-posterior da concentração de Iodo, tanto no grupo-controle como em pacientes com HAP, contudo, com menor magnitude no grupo HAP, provavelmente em decorrência do menor fluxo sanguíneo destes pacientes.

A TCDE demonstrou que o PAenh está inversamente relacionado à medida do DC, enquanto que a PAPm está diretamente relacionada às razões AP/AO e VD/VE.

7 REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

1. Gley E. [Exercitatio de motu cordis et sanguinis by Harvey; its significance; its development]. *Prog Med (Paris)*. 1957;85(11):243-6.
2. Greyson CR. The right ventricle and pulmonary circulation: basic concepts. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(1):81-95.
3. Hall SM, Hislop AA, Pierce CM, Haworth SG. Prenatal origins of human intrapulmonary arteries: formation and smooth muscle maturation. *Am J Resp Cell Mol Biol*. 2000;23(2):194-203.
4. Tudor RM, Abman SH, Braun T, Capron F, Stevens T, Thistlethwaite PA, et al. Development and pathology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S3-9.
5. Reid L. 1976 Edward B.D. Neuhauser lecture: the lung: growth and remodeling in health and disease. *Am J Roentgenol*. 1977;129(5):777-88.
6. Hayward J, Reid ML. The cartilage of the intrapulmonary bronchi in normal lungs, in bronchiectasis, and in massive collapse. *Thorax*. 1952;7(1):98-110.
7. Haworth SG, Hislop AA. Pulmonary vascular development: normal values of peripheral vascular structure. *Am J Cardiol*. 1983;52(5):578-83.
8. Aiello VD. Características estruturais, desenvolvimento normal e remodelamento patológico da circulação pulmonar. Diagnóstico, avaliação e terapêutica da Hipertensão Pulmonar. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia: Instituto do Coração (InCor) - HC - FMUSP, 2005. p. 1:19.
9. Hislop A, Reid L. Pulmonary arterial development during childhood: branching pattern and structure. *Thorax*. 1973;28(2):129-35.
10. Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart*. 2006;92 Suppl 1:i2-13.

11. 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.
12. Dell'Italia LJ. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. *Curr Probl Cardiol*. 1991;16(10):653-720.
13. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S55-66.
14. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D42-50.
15. Romberg E. Über sklerose der lungenarterie. *Dtsch Arch Klin Med*. 1891;48:197-206.
16. Hatano SST. *Primary pulmonary hypertension*. Report on a WHO Meeting. October 15-17, 1973, Geneva: World Health Organization. 1975.
17. Fishman AP. Clinical classification of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2001;22(3):385-91, vii.
18. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 Suppl S):5S-12S.
19. 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):S43-54.
20. Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25(24):2243-78.

21. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, *et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D34-41.
22. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, *et al.* Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Resp Crit Care Med.* 2006;173(9):1023-30.
23. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, *et al.* Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest.* 2010;137(2):376-87.
24. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, *et al.* Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D51-9.
25. Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, Erzurum SC, Guignabert C, Michelakis E, *et al.* Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D4-12.
26. Soubrier F, Chung WK, Machado R, Grunig E, Aldred M, Geraci M, *et al.* Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D13-21.
27. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, *et al.* Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115(5):343-9.
28. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, Montani D, O'Callaghan DS, Jais X, *et al.* Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp J.* 2010;36(3):549-55.
29. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, *et al.* Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation.* 2010;122(2):164-72.

30. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, *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):2493-537.
31. Nolan RL, McAdams HP, Sporn TA, Roggli VL, Tapson VF, Goodman PC. Pulmonary cholesterol granulomas in patients with pulmonary artery hypertension: chest radiographic and CT findings. *Am J Roentgenol.* 1999;172(5):1317-9.
32. Miura A, Akagi S, Nakamura K, Ohta-Ogo K, Hashimoto K, Nagase S, *et al.* Different sizes of centrilobular ground-glass opacities in chest high-resolution computed tomography of patients with pulmonary veno-occlusive disease and patients with pulmonary capillary hemangiomatosis. *Cardiovasc Pathol.* 2013;22(4):287-93.
33. Frazier AA, Franks TJ, Mohammed TL, Ozbudak IH, Galvin JR. From the archives of the AFIP: pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Radiographics.* 2007;27(3):867-82.
34. Jankowich MD, Rounds SI. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest.* 2012;141(1):222-31.
35. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, *et al.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D92-9.
36. Pena E, Dennie C, Veinot J, Muniz SH. Pulmonary hypertension: how the radiologist can help. *Radiographics.* 2012;32(1):9-32.
37. Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, Siegel R, Haasler GB, Presberg KW. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. Medical College of Wisconsin Lung Transplant Group. *Chest.* 1998;113(5):1250-6.

38. Devaraj A, Wells AU, Meister MG, Corte TJ, Hansell DM. The effect of diffuse pulmonary fibrosis on the reliability of CT signs of pulmonary hypertension. *Radiology*. 2008;249(3):1042-9.
39. Ng CS, Wells AU, Padley SP. A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension: the ratio of main pulmonary artery to aortic diameter. *J Thorac Imaging*. 1999;14(4):270-8.
40. Iyer AS, Wells JM, Vishin S, Bhatt SP, Wille KM, Dransfield MT. CT scan-measured pulmonary artery to aorta ratio and echocardiography for detecting pulmonary hypertension in severe copd. *Chest*. 2014;145(4):824-32.
41. Devaraj A, Wells AU, Meister MG, Corte TJ, Wort SJ, Hansell DM. Detection of pulmonary hypertension with multidetector CT and echocardiography alone and in combination. *Radiology*. 2010;254(2):609-16.
42. Revel MP, Faivre JB, Remy-Jardin M, Delannoy-Deken V, Duhamel A, Remy J. Pulmonary hypertension: ECG-gated 64-section CT angiographic evaluation of new functional parameters as diagnostic criteria. *Radiology*. 2009;250(2):558-66.
43. Millner MR, McDavid WD, Waggener RG, Dennis MJ, Payne WH, Sank VJ. Extraction of information from CT scans at different energies. *Med Physics*. 1979;6(1):70-1.
44. Johnson TR, Krauss B, Sedlmair M, Grasruck M, Bruder H, Morhard D, et al. Material differentiation by dual energy CT: initial experience. *Eur Radiol*. 2007;17(6):1510-7.
45. Bushberg JT. The AAPM/RSNA physics tutorial for residents. X-ray interactions. *Radiographics*. 1998;18(2):457-68.
46. Thieme SF, Becker CR, Hacker M, Nikolaou K, Reiser MF, Johnson TR. Dual energy CT for the assessment of lung perfusion--correlation to scintigraphy. *Eur J Radiol*. 2008;68(3):369-74.
47. Pontana F, Faivre JB, Remy-Jardin M, Flohr T, Schmidt B, Tacelli N, et al. Lung perfusion with dual-energy multidetector-row CT (MDCT): feasibility for the evaluation of acute pulmonary embolism in 117 consecutive patients. *Acad Radiol*. 2008;15(12):1494-504.

48. Fuld MK, Halaweish AF, Haynes SE, Divekar AA, Guo J, Hoffman EA. Pulmonary perfused blood volume with dual-energy CT as surrogate for pulmonary perfusion assessed with dynamic multidetector CT. *Radiology*. 2013;267(3):747-56.
49. Dournes G, Verdier D, Montaudon M, Bullier E, Riviere A, Dromer C, *et al.* Dual-energy CT perfusion and angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy and concordance with radionuclide scintigraphy. *Eur Radiol*. 2014;24(1):42-51.
50. Kim EY, Seo JB, Oh SY, Lee CW, Hwang HJ, Lee SM, *et al.* Assessment of perfusion pattern and extent of perfusion defect on dual-energy CT angiography: correlations between the causes of pulmonary hypertension and vascular parameters. *Korean J Radiol*. 2014;15(2):286-94.
51. Ameli-Renani S, Ramsay L, Bacon JL, Rahman F, Nair A, Smith V, *et al.* Dual-energy computed tomography in the assessment of vascular and parenchymal enhancement in suspected pulmonary hypertension. *J Thoracic Imaging*. 2014;29(2):98-106.
52. Hoey ET, Gopalan D, Ganesh V, Agrawal SK, Qureshi N, Tasker AD, *et al.* Dual-energy CT pulmonary angiography: a novel technique for assessing acute and chronic pulmonary thromboembolism. *Clin Radiol*. 2009;64(4):414-9.
53. Yuan R, Shuman WP, Earls JP, Hague CJ, Mumtaz HA, Scott-Moncrieff A, *et al.* Reduced iodine load at CT pulmonary angiography with dual-energy monochromatic imaging: comparison with standard CT pulmonary angiography-a prospective randomized trial. *Radiology*. 2012;262(1):290-7.
54. Henzler T, Fink C, Schoenberg SO, Schoepf UJ. Dual-energy CT: radiation dose aspects. *Am J Roentgenol*. 2012;199(5 Suppl):S16-25.
55. Fraioli F, Ciarlo G, Anzidei M. Dual-energy CT: too many artifacts? *Am J Roentgenol*. 2011;197(4):W783.

56. Meinel FG, Graef A, Thierfelder KM, Armbruster M, Schild C, Neurohr C, *et al.* Automated quantification of pulmonary perfused blood volume by dual-energy CTPA in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Rofo.* 2014;186(2):151-6.
57. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, *et al.* Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation.* 2010;122(2):156-63.
58. Alves JS, R Gavilanes, F Jardim, C Fernandes, C Morinaga, L Hoette, S. *Survival in a Brazilian cohort of incident PAH* (poster apresentado no congresso da ATS 2014). 2014.
59. Apfaltrer P, Sudarski S, Schneider D, Nance JW, Jr., Haubenreisser H, Fink C, *et al.* Value of monoenergetic low-kV dual energy CT datasets for improved image quality of CT pulmonary angiography. *Eur J Radiol.* 2014;83(2):322-8.
60. De Zordo T, von Lutterotti K, Dejaco C, Soegner PF, Frank R, Aigner F, *et al.* Comparison of image quality and radiation dose of different pulmonary CTA protocols on a 128-slice CT: high-pitch dual source CT, dual energy CT and conventional spiral CT. *Eur Radiol.* 2012;22(2):279-86.
61. Kerl JM, Bauer RW, Renker M, Weber E, Weisser P, Korkusuz H, *et al.* Triphasic contrast injection improves evaluation of dual energy lung perfusion in pulmonary CT angiography. *Eur J Radiol.* 2011;80(3):e483-7.
62. Skrok J, Shehata ML, Mathai S, Girgis RE, Zaiman A, Mudd JO, *et al.* Pulmonary arterial hypertension: MR imaging-derived first-pass bolus kinetic parameters are biomarkers for pulmonary hemodynamics, cardiac function, and ventricular remodeling. *Radiology.* 2012;263(3):678-87.