JOSE LEONIDAS ALVES JUNIOR

**Avaliação do acoplamento ventrículo-arterial
na hipertensão arterial pulmonar
associada à esquistossomose**

**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

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Alves Junior, Jose Leonidas

Avaliação do acoplamento ventrículo-arterial na hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose / Jose Leonidas Alves Junior. -- São Paulo, 2019.

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

Programa de Pneumologia.

Orientador: Rogério de Souza.

Descritores: 1.Hipertensão pulmonar
2.Esquistossomose 3.Hemodinâmica 4.Cateterismo cardíaco 5.Sobrevida 6.Acoplamento ventriculo-arterial

USP/FM/DBD-509/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

A Ju, Pedro e Rafa.

Agradecimentos

A Deus que, desde sempre, concede-me uma família maravilhosa que me serve de sustentação para que em desafios como este eu possa continuar firme.

À minha família, tão pequena quando se olha de perto, mas grande demais quando os olhos atravessam as fronteiras abstratas ou não.

À minha amada Ju que engrandece a cada desafio, que me deu meus maiores bens da vida, nossos dois pequenos, cuidando tão bem, sempre disponível, proativa, preocupada com qualquer possibilidade de desconforto de nós três. Faltam-me palavras pra dizer o quanto a amo e o quanto você foi importante para essa tese, não tenho dúvidas que você é a pessoa que mais me serviu e me serve de exemplo e de estímulo.

Aos meus dois pequenos, Pedro e Rafael... Se ativamente, vocês atrapalharam, a cada suspiro, vocês me deram mais força e estímulo. Amo muito vocês!

Aos meus pais, pelo ensino de valores, pela priorização da educação, pelo afago, pelo amor, pelo exemplo de tantas coisas boas... Essa tese tem muito mais de vocês do que vocês podem imaginar!

Aos meus irmãos, minhas fontes de amor puro e orgulho... Lívia, muito obrigado, por se fazer sempre presente mesmo estando longe! Fabrício, muito obrigado pelo estímulo em tantas conversas! Liazinha e Laruska, muito obrigado pelos carinhos, pelos olhares e pela confiança!

À Adriana pela força, pela preocupação e pelo cuidado.

À minha vó Margô e à minha tia Tatiana, pelas palavras sempre carinhosas e motivadoras!

À minha sogra que cuida tão bem da gente mesmo estando longe, que sempre acreditou e nos motivou.

Ao meu amigo Professor Titular Rogério de Souza, meu orientador², por seus incessantes ensinamentos sobre família, trabalho, lazer e até sobre ciência. Não faço idéia de como agradecer pela sua disponibilidade, pela sua paciência, pelo seu entusiasmo e pelo seu estímulo. Você fez parecer que as noites não dormidas não eram nada frente ao prazer de aprender sobre a eficiência do VD, de analisar com a série de Fourier, de fazer funcionar a rotina do R com relatórios em pdf, de entender que análise de Cox para trás condicional é diferente ou simplesmente de curtir um “like” no meio de uma vídeo-chamada. Valeu, meu! Você é o cara!

Aos demais amigos de labuta “hipertensóloga”:

À Franzinha, que não bastando tomar-me a fraternidade, apadrinhou com seu enorme coração meus dois pequenos... Muito obrigado por tudo! Você é meu exemplo de grandes virtudes!

Ao Jd e ao Caio Júlio César dos Santos Fernandes, pelos ensinamento, pelo companheirismo e pelo estímulo! Jd, que eu possa continuar contando com sua serenidade e sua sabedoria. Caio, muito obrigado pelas longas conversas sempre tão sinceras mundo a fora, que elas se perpetuem pra continuar enriquecendo minha alma e minha cultura.

À Susi pela motivação e companheirismo! À Marcela, pela companhia “cateterística”, pelas palavras, pelo suor e pela amizade! À Lu, à Bruna, à Ana, à Dani, à Pat e ao William por ajudar a manter este ambiente fantástico no nosso grupo, sempre nos estimulando.

Ao Prof. MTF pelo estímulo a este *momentum* desde a entrevista pra residência de Pneumo.

Ao Edu Leite que co-orientou esta tese com todos seus aspectos matemáticos, sempre empolgado e disponível.

Aos Professores Titulares Dr. Vargas e Dr. Carlos Carvalho e aos Professores Alberto Cukier e Lisete pelo acolhimento e estímulo.

Ao setor de hemodinâmica! Em particular, ao Prof. Expedito, por escancarar as portas, não só para fazer esta tese, mas para que eu continue fazer o que tanto gosto. Ao Dr. Kajita por tantos ensinamentos! Aos Drs

Esteves, Raul, Pedro Lemos, Henrique, Celso, Carlão, Gama e Pedro Horta, pelos estímulos e pelos pertinentes questionamentos. A todos que passaram como residentes, mas não posso deixar de citar nominalmente: Hideo, João Bosco e Tieta, vocês contribuíram muito! À equipe de enfermagem e de x, Renata, Margareth, Tony, Michele, João, todos os técnicos, vocês são parte desse trabalho!

Aos colegas do CAIO, em especial, à Veruska, amiga que sempre me estimulou, acreditou e ajudou.

Aos colegas da Pro Matre pelo estímulo, em especial, a Tati Mandarinó!

Aos ex-residentes do Tatuapé e, em especial, à Liana por partilhar comigo seu entusiasmo de ensino e assistência.

Aos amigos da Pneumo que me estimularam – Mari Sponholz, Pri, Rodrigo, Sâmia, Gau, Eve, Carol, Daniel, Nappi, Thiago, Nominando e Bruno Baldi.

À JuPi e seus pais que tão bem nos acolheram e nos estimularam.

Aos amigos e professores de Faculdade de Medicina da UFC que sempre estimularam a ciência, em particular, o Prof. Medeiros pela iniciação acadêmica e a tropa de elite pelo estímulo e apoio.

Aos pacientes, que foram fundamentais e o objetivo final de todo o projeto, pela disponibilidade.

Muito obrigado!

Normatização

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 apresentação 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 ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

Lista de siglas e símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1	Introdução	1
1.1	Hipertensão pulmonar	2
1.1.1	Definição e classificação	2
1.1.2	Diagnóstico da hipertensão pulmonar	5
1.2	Hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose	8
1.2.1	Epidemiologia e ciclo	8
1.2.2	Fisiopatologia da HAP-Sch	11
1.3	Estratificação de risco na hipertensão arterial pulmonar.....	13
1.4	Acoplamento ventrículo-arterial	16
2	Hipótese do estudo.....	21
3	Objetivos.....	23
3.1	Primário	24
3.2	Secundários.....	24
4	Métodos	25
4.1	Delineamento do estudo.....	26
4.2	População do estudo.....	26
4.3	Aprovação do protocolo de pesquisa	26
4.4	Critério de inclusão	26
4.5	Critérios de exclusão	26
4.6	Distribuição de grupos.....	27
4.7	Dados clínicos e demográficos.....	27
4.8	Cateterismo cardíaco direito.....	27
4.9	Estratificação de risco	28
4.10	Captação das curvas de pressão do ventrículo direito	29
4.11	Análise das curvas de pressão do ventrículo direito	29

4.12	Análise estatística.....	31
5	Resultados.....	32
6	Discussão	46
7	Conclusões.....	56
8	Referências bibliográficas	59

Lista de siglas, abreviaturas e unidades

AD	Átrio direito
AP	Artéria pulmonar
BNP	Peptídeo natriurético do tipo B
CCD	Cateterismo de câmaras direitas
CF	Classe funcional
CVP	Complacência vascular pulmonar
DC	Débito cardíaco
DLCO	Difusão do monóxido de carbono
DP	Desvio padrão
DVOP	Doença veno-oclusiva pulmonar
ECG	Eletrocardiograma
ECO TT	Ecocardiograma transtorácico
Ea	Elastância da artéria pulmonar
Ees	Elastância sistólica final do ventrículo direito
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de ejeção
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
HAPi	Hipertensão arterial pulmonar idiopática
HAP-Sch	Hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCP	Hemangiomatose capilar pulmonar
HIV	Vírus de imunodeficiência humana
HP	Hipertensão pulmonar
HPTEC	Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica
IC	Índice cardíaco
InCor	Instituto do Coração
m	Metros
mL	Mililitros
mmHg	Milímetros de mercúrio

NYHA	<i>New York Heart Association</i>
NO	Óxido nítrico
PAD	Pressão de átrio direito
PAPd	Pressão arterial pulmonar diastólica
PAPm	Pressão arterial pulmonar média
PAPs	Pressão arterial pulmonar sistólica
Pd	Pressão diastólica
pg	Picograma
Pmaxiso	Pressão máxima isovolêmica do ventrículo direito
POAP	Pressão de oclusão da artéria pulmonar
REVEAL	<i>Registry to evaluate early and long-term PAH disease management</i>
RVP	Resistência vascular pulmonar
sGC	Guanilato ciclase solúvel
SvO2	Saturação venosa de oxigênio
TC	Tomografia computadorizada
TC6M	Teste de caminhada de seis minutos
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TETp	Tromboendarterectomia pulmonar
US - NIH	<i>United States – National Institutes of Health</i>
USG	Ultrassonografia
V/Q	Relação ventilação perfusão
VD	Ventrículo direito
VE/VCO2	Equivalente respiratório de dióxido de carbono
VO2	Consumo de oxigênio
VS _i	Volume sistólico indexado
WU	<i>Wood unit</i>

FIGURAS

Figura 1 -	Algoritmo para o diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar	7
Figura 2 -	Ciclo de vida do esquistossoma	10
Figura 3 -	Cortes histológicos de artéria pulmonar de pacientes com hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose	12
Figura 4 -	Tomografia de tórax de uma paciente com hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose	13
Figura 5 -	Curva pressão-volume do VD e fórmulas das elastâncias e do acoplamento ventrículo-arterial.....	18
Figura 6 -	Ilustração e fórmula para cálculo da pressão máxima isovolêmica do VD	19
Figura 7 -	Marcação das derivadas máximas das extremidades das curvas de ventrículo direito para se obter a pressão máxima isovolêmica.....	30
Figura 8 -	Disposição de pacientes no estudo	33
Figura 9 -	Sobrevida em 84 meses após o diagnóstico de HAP-Sch e HAPi.....	36
Figura 10 -	Gráfico de erro com comparação das variáveis relacionadas ao acoplamento	38
Figura 11 -	Correlação entre a elastância arterial (E_a) com variáveis hemodinâmicas e BNP	39
Figura 12 -	Correlação entre a elastância do ventrículo direito ao final da sístole (E_{es}) com variáveis hemodinâmicas e BNP	40
Figura 13 -	Correlação entre o acoplamento ventrículo-arterial (VDAP) com variáveis hemodinâmicas e BNP	41
Figura 14 -	Sobrevida em 84 meses após o cateterismo conforme a mediana do acoplamento ventrículo-arterial.....	42

TABELAS

Tabela 1 -	Classificação da hipertensão pulmonar conforme o último simpósio mundial de Nice 2018	4
Tabela 2 -	Tabela de avaliação dos fatores prognósticos na hipertensão arterial pulmonar	15
Tabela 3 -	Dados demográficos, clínicos e hemodinâmicos.....	35
Tabela 4 -	Dados hemodinâmicos relacionados ao acoplamento ventrículo-arterial	37
Tabela 5 -	Análise univariada de Cox dos riscos proporcionais (hazard ratio) de variáveis basais selecionadas	44
Tabela 6 -	Análise bivariada de riscos proporcionais (hazard ratio) de variáveis basais selecionadas	45

Alves Junior JL. *Avaliação do acoplamento ventrículo-arterial na hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: A hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose (HAP-Sch) é uma doença de alta relevância no cenário da hipertensão pulmonar, particularmente em países em desenvolvimento. Em comparação com a hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPi), a HAP-Sch vem sendo caracterizada como uma doença de maior sobrevida, sem que tenham sido identificados mecanismos que justifiquem sua particular evolução clínica. O acoplamento ventrículo arterial (VDAP), expresso pela relação entre a contratilidade do ventrículo direito e sua pós-carga, vem sendo estudado como potencial marcador da resposta cardíaca frente à doença vascular pulmonar. Entretanto, não há estudos na literatura avaliando o VDAP na HAP-Sch. **Objetivos:** Comparar o VDAP de pacientes com HAP-Sch com o encontrado em pacientes com HAPi. Avaliar a associação do VDAP com os achados hemodinâmicos e com a sobrevida em ambas as situações. **Métodos:** Estudo retrospectivo com os pacientes com diagnóstico de HAP-Sch ou HAPi que realizaram cateterismo cardíaco direito (CCD) no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo entre 2013 e 2017. Foram revisadas as características clínicas e hemodinâmicas e, através do registro das curvas do CCD, foi estimada a pressão máxima isovolêmica do ventrículo direito (Pmaxiso) para cálculo da elastância do ventrículo direito ao final sístole (Ees). O VDAP foi calculado pela relação entre a Ees e a elastância da artéria pulmonar (Ea). **Resultados:** Foram incluídos 33 pacientes com HAP-Sch e 68 pacientes com HAPi. O grupo HAP-Sch apresentou idade mais avançada ($55,5 \pm 15,1$ vs $42,7 \pm 15,2$; $p < 0,001$) sem diferença nos parâmetros hemodinâmicos obtidos pelo CCD. Pacientes com HAP-Sch apresentaram maior VDAP ($1,93 \pm 0,83$ vs $1,51 \pm 0,61$; $p = 0,012$), maior Ees ($1,78 \pm 1,41$ vs $1,21 \pm 0,69$; $p = 0,033$) e não houve diferença na Pmaxiso e na Ea comparados a HAPi. Foram avaliadas correlações dos dados hemodinâmicos com os relacionados ao VDAP, destacando-se a relação entre VDAP e a pressão de átrio direito (PAD) ($p = 0,001$; $r = 0,322$), entre Ea e a resistência vascular pulmonar ($p < 0,001$; $r = 0,909$) e entre Ees e o índice cardíaco ($p < 0,001$; $r = 0,519$). Pacientes apresentando VDAP acima da mediana encontrada no estudo apresentaram sobrevida significativamente melhor ($p = 0,032$). Após análise bivariada considerando o VDAP e o diagnóstico de base evidenciou que o acoplamento ventrículo arterial se mantém como marcador prognóstico independente do tipo de hipertensão arterial pulmonar ($p = 0,030$; HR = 0,287; 95% IC, 0,093 - 0,883). **Conclusão:** O acoplamento ventrículo-arterial é um fator prognóstico na hipertensão arterial pulmonar, estando aumentado na HAP-Sch, em relação a HAPi, sugerindo que a resposta ventricular frente à doença vascular pulmonar associada à esquistossomose possa ser o motivo pelo qual esta forma particular de hipertensão arterial pulmonar possui melhor prognóstico em relação à hipertensão arterial pulmonar idiopática.

Descritores: Hipertensão pulmonar; Esquistossomose; Hemodinâmica; Cateterismo cardíaco; Sobrevida; Acoplamento ventrículo-arterial.

Alves Junior JL. *Evaluation of ventricular-arterial coupling in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Introduction: Schistosomiasis associated pulmonary arterial hypertension (Sch-PAH) is a highly relevant disease in the pulmonary hypertension scenario, particularly in developing countries. Compared with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH), PAH-Sch has been characterized with better prognosis, without identified mechanisms that justify this clinical course. Right ventricular-arterial pulmonary coupling (RVPA), expressed by the relationship between right ventricular contractility and afterload, has been studied as a potential marker of cardiac response to pulmonary vascular disease. However, there are no studies evaluating RVPA in Sch-PAH.

Objectives: To compare the RVPA of patients with Sch-PAH with that found in patients with IPAH. To evaluate the association of RVPA with hemodynamic findings and survival in both groups. **Methods:** Retrospective study with patients diagnosed with Sch-PAH or iPAH who underwent right heart catheterization (RHC) at the Heart Institute of the University of São Paulo between 2013 and 2017. Clinical and hemodynamic characteristics were reviewed and, by means of the recorded RHC curves, right ventricular maximum isovolemic pressure (Pmaxiso) was estimated to calculate right ventricular elastance at the end systole (Ees). The RVPA was calculated by relationship between the Ees and the pulmonary artery elastance (Ea).

Results: We included 33 patients with Sch-PAH and 68 patients with iPAH. Sch-PAH patients were older (55.5 ± 15.1 vs 42.7 ± 15.2 ; $p < 0.001$) with no difference in the invasive hemodynamic parameters. Patients with Sch-PAH presented higher RVPA (1.93 ± 0.83 vs 1.51 ± 0.61 ; $p = 0.012$), higher Ees (1.78 ± 1.41 vs 1.21 ± 0.69 ; $p = 0.033$) without any difference in Pmaxiso and Ea compared with iPAH. RVPA significantly correlated with right atrial pressure (RAP) ($p = 0.001$; $r = 0.322$), whilst Ea had a positive correlation with pulmonary vascular resistance ($p < 0.001$; $r = 0.909$) and Ees with cardiac index ($p < 0.001$; $r = 0.519$). Patients with VDAP above the median value found in the present study had significantly better survival ($p = 0.032$). The bivariate analysis including VDAP and the baseline diagnosis showed that the ventricular arterial coupling remained as a prognostic marker regardless of the type of pulmonary arterial hypertension ($p = 0.030$; HR = 0.287; 95% CI, 0.093-0.883). **Conclusion:** Ventricular-arterial coupling is a prognostic factor in pulmonary arterial hypertension, being increased in Sch-PAH when compared with IPAH, suggesting that ventricular response to schistosomiasis-associated pulmonary vascular disease may be the reason why this particular form of pulmonary arterial hypertension has a better prognosis compared with idiopathic pulmonary arterial hypertension.

Descriptors: Pulmonary hypertension; Schistosomiasis; Hemodynamics; Cardiac catheterization; Survival; Right ventricular-pulmonary arterial coupling

1. INTRODUÇÃO

1. Introdução

1.1 Hipertensão pulmonar

1.1.1 Definição e classificação da hipertensão pulmonar

O termo hipertensão pulmonar (HP) remete à condição hemodinâmica caracterizada pelo aumento da pressão da artéria pulmonar maior que 20 mmHg, podendo ser classificada em 5 grupos, de acordo com as características clínicas e com os mecanismos fisiopatológicos predominantes associados à hipertensão pulmonar, conforme o último simpósio mundial, realizado em Nice, em 2018 (1).

A hipertensão arterial pulmonar (HAP), grupo 1 na classificação internacional (tabela 1) (1), é uma doença grave da circulação pulmonar, cuja fisiopatologia está centrada no acometimento arterial pulmonar, através de três mecanismos principais: vasoconstrição, remodelamento vascular pulmonar e trombose das artéria pulmonares. (2, 3). A soma destes três mecanismos acaba por determinar progressiva perda de complacência vascular e aumento da resistência vascular pulmonar, determinando assim aumento da pós-carga do ventrículo direito. Em face deste aumento de pós-carga, ocorre perda da função ventricular direita, que determina a maior parte dos sintomas da HAP e, ulteriormente, leva ao óbito (4).

O diagnóstico de HAP é firmado através do cateterismo cardíaco direito, quando na presença de pressão arterial pulmonar média (PAPm) maior ou igual a 20 mmHg, com pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) menor ou igual a 15 mmHg e resistência vascular pulmonar (RVP) maior ou igual a 3 WU em situação de repouso e na ausência de

tromboembolismo pulmonar e de doença do parênquima pulmonar ou cardíaca significativa(1).

A HAP acomete classicamente adultos em fase produtiva; no entanto, tem-se notado um envelhecimento dessa população ao longo dos últimos anos, passando de uma idade média de 36 ± 15 anos, conforme o registro americano publicado na década de 1980(5), para 51-55 anos nos principais registros publicados após o ano 2000 (França 2006, Estados Unidos – REVEAL 2010 e Espanha 2012) (5-7). No Brasil, em um registro de nosso centro, publicado em 2015, a idade média dos pacientes com HAP foi de 46 anos(8).

Os sintomas clínicos relacionados à hipertensão pulmonar (dispneia aos esforços, palpitação, hemoptise, pré-síncope ou síncope e dor torácica) são pouco específicos, o que dificulta e atrasa o diagnóstico da doença. Ao exame físico, os achados mais frequentes são hiperfonese da segunda bulha, presença de sopro sistólico característico da presença de insuficiência tricúspide, além de edema periférico, turgência jugular e hepatomegalia dolorosa, demonstrando a presença de insuficiência cardíaca direita (9).

Tabela 1. Classificação da hipertensão pulmonar conforme o último simpósio mundial Nice 2018 – adaptado de Simonneau et al (1).

Classificação da hipertensão pulmonar	
1. Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)	
1.1 HAP idiopática	
1.2 HAP hereditária	
1.3 Induzida por drogas ou toxinas	
1.4 Associada a:	
1.4.1 Doenças do tecido conectivo	
1.4.2 Infecção por HIV	
1.4.3 Hipertensão portal	
1.4.4 Doenças cardíacas congênitas	
1.4.5 Esquistossomose	
1.5 Respondedores aos bloqueadores de canal de cálcio	
1.6 Doença pulmonar veno-oclusiva e/ou hemangiomatose capilar pulmonar	
1.7 Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido	
2. Hipertensão Pulmonar por Doença Cardíaca Esquerda	
2.1 Insuficiência cardíaca com FE preservada	
2.2 Insuficiência cardíaca com FE reduzida	
2.3 Doença valvar	
2.4 Cardiopatias congênitas ou adquiridas que levam à HP pós-capilar	
3. Hipertensão Pulmonar por Doença Pulmonar e/ou Hipóxia	
3.1 Doença pulmonar obstrutiva	
3.2 Doença pulmonar restritiva	
3.3 Outras doenças pulmonares com distúrbio misto	
3.4 Hipóxia sem doença estrutural pulmonar	
3.5 Doenças do desenvolvimento pulmonar	
4. Hipertensão Pulmonar por Obstruções de Artéria Pulmonar	
4.1 Hipertensão pulmonar por tromboembolismo pulmonar crônico	
4.2 Outras obstruções de artéria pulmonar	
5. Hipertensão pulmonar por mecanismos multifatoriais e/ou desconhecidos	
5.1 Doenças hematológicas: anemia hemolítica crônica, doenças mieloproliferativas	
5.2 Doenças sistêmicas e metabólicas: histiocitose pulmonar de células de Langerhans, doença de Gaucher, doenças de depósito do glicogênio, neurofibromatose e sarcoidose	
5.3 Outras: mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica com ou sem hemodiálise	
5.4 Cardiopatias congênitas complexas	

HP: hipertensão pulmonar; HAP: hipertensão arterial pulmonar; HIV: vírus da imunodeficiência humana; FE: fração de ejeção

1.1.2 Diagnóstico da hipertensão pulmonar

O algoritmo diagnóstico de abordagem da hipertensão pulmonar tem como via final o diagnóstico de HAP e requer a exclusão de outras causas de hipertensão pulmonar; a figura 1 traz o algoritmo para o diagnóstico da hipertensão pulmonar (10). Ressalta-se a importância da prova de função pulmonar completa (com difusão) e da tomografia de tórax para excluir hipertensão pulmonar associada a doença pulmonar ou hipóxia, da cintilografia ventilação e perfusão para excluir tromboembolismo pulmonar e do indispensável cateterismo de câmaras direitas (CCD) para confirmar a presença de hipertensão e definir o padrão hemodinâmico predominante (11).

O CCD é usualmente realizado com o cateter de artéria pulmonar. O valor normal da pressão da PAPm em repouso é 14 ± 3 mmHg, sendo caracterizada a presença de HP quando a mesma se encontra maior ou igual a 20mmHg(1). Além da PAP, o CCD afere a pressão de átrio direito (PAD), pressão do ventrículo direito (PVD), a pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) e o débito cardíaco (DC) com posterior cálculo da resistência vascular pulmonar (RVP) e do índice cardíaco (IC).

Através da medida da pressão de oclusão da artéria pulmonar e da RVP, determinam-se os distintos padrões hemodinâmicos encontrados em pacientes com hipertensão pulmonar. Na presença de POAP normal (menor ou igual a 15 mmHg) e resistência vascular pulmonar aumentada (maior ou igual a 3 WU), define-se o padrão pré-capilar, sugerindo que a resultante hemodinâmica tenha origem no território arterial pulmonar. Na presença de POAP aumentada (maior que 15 mmHg) e resistência vascular pulmonar

normal (menor que 3 WU), define-se o padrão pós-capilar, sugerindo que a resultante hemodinâmica tenha origem nas câmaras cardíacas esquerdas. Por fim, na presença de POAP aumentada (maior que 15 mmHg) e resistência vascular pulmonar aumentada (maior ou igual a 3 WU), define-se o padrão pós-capilar com componente pré-capilar associado, sugerindo a presença de acometimento de câmaras esquerdas mas já com componente arterial associado(1). A HAP, portanto, é caracterizada pela presença de hipertensão pulmonar com padrão pré-capilar (excluídas as causas pulmonares, cardíacas e tromboembólicas, conforme mencionado).

HP: hipertensão pulmonar; ECG: eletrocardiograma; DLCO: difusão do monóxido de carbono; TC: tomografia computadorizada; VD: ventrículo direito; V/Q: relação ventilação e perfusão; TEP: tromboembolismo pulmonar; TEPCH: tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo; CCD: cateterismo cardíaco direito; TETp: tromboendarterectomia pulmonar; PAPm: pressão arterial pulmonar média; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; PAPd: pressão arterial pulmonar diastólica; HIV: vírus da imunodeficiência humana; HAP: hipertensão arterial pulmonar; TCAR: tomografia computadorizada de tórax de alta resolução; DVOP: doença veno-oclusiva pulmonar; HCP: hemangiomatose capilar pulmonar; ECO TT: ecocardiograma transtorácico; USG: ultrassonografia

Figura 1. Algoritmo para o diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar (10).

Sucedem-se ao CCD, importantes etapas para tentar identificar alguma condição associada à hipertensão arterial pulmonar através de revisão da história clínica, marcadores de autoimunidade (devido às doenças do tecido conectivo), sorologias (incluindo HIV e hepatites B e C),

avaliação minuciosa da tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (pela possibilidade de doença veno-oclusiva ou hemangiomatose capilar pulmonar), ecocardiograma com microbolhas (avaliar presença de shunts) e ultrassonografia de abdome superior (avaliar presença de cirrose ou fibrose periportal, esta última sendo particular característica da esquistossomose) (9).

Ainda no contexto diagnóstico da HAP, cabe detalhar o diagnóstico de HAP-Sch que consiste na presença de padrão pré-capilar pelo CCD associado a achados ultrassonográficos hepáticos altamente sugestivos de esquistossomose mansônica (aumento do lobo esquerdo e/ou fibrose periportal) e pelo menos um dos seguintes: 1) exposição a região endêmica para esquistossomose; 2) tratamento prévio para esquistossomose; 3) presença de ovos de *Schistosoma mansoni* no exame de fezes ou biópsia retal (12).

1.2 Hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose

1.2.1 Epidemiologia e ciclo

A HAP é uma forma rara de hipertensão pulmonar, com prevalência estimada entre 6,6 e 26 casos por milhão de habitantes. Há, todavia, uma importante lacuna epidemiológica que pode mudar substancialmente esta estimativa devido a doenças que acometem a população de países em desenvolvimento, mas que ainda estão sujeitas ao subdiagnóstico e à subnotificação (13).

Entre as doenças com prevalência subestimada, a esquistossomose é potencialmente a mais importante por ser a terceira doença parasitária

mais frequente no mundo(14, 15). Fatores biológicos, demográficos, socioeconômicos, políticos e culturais compõem fatores de risco para a transmissão da esquistossomose que continua acometendo pelo menos 78 países (52 dos quais são países endêmicos com transmissão moderada a alta). A doença é altamente relacionada com a pobreza, e o relatório de 2019 estima que pelo menos 220,8 milhões de pessoas precisariam de tratamento preventivo para esquistossomose em 2017, enquanto apenas 102,3 milhões de pessoas foram reportadas como tratadas. Dois fatores aumentam o número de pessoas infectadas com esquistossomose no mundo: o ecoturismo e as grandes migrações, por exemplo de pessoas oriundas do nordeste brasileiro ou de refugiados oriundos da África que introduzem a doença em novas zona (15-17).

O ciclo do *Schistosoma mansoni* se dá início quando seu hospedeiro definitivo, o homem, libera suas fezes com ovos do parasita na água, eles eclodem e liberam os miracídios que penetram nos caramujos da espécie *Biomphalaria*, hospedeiro intermediário. No caramujo, os miracídios se multiplicam e, após 30 dias, sofrem novas modificações morfológicas e são liberados na água, agora como larvas nadadoras conhecidas como cercárias. Estas cercárias infectam a pele do hospedeiro definitivo, liberando a sua cauda e se tornando esquistossômulos; após, penetram na circulação venosa, passando pelos pulmões até se alojarem nas veias mesentéricas ou na circulação portal, onde há ovoposição para o intestino para saírem nas fezes e reiniciarem o ciclo. A figura 2 demonstra o ciclo do parasita.

Figura 2 - Ciclo de vida do esquistossoma (18).

Acredita-se que cerca de 7,7% dos pacientes diagnosticados com esquistossomose mansônica hepatoesplênica podem também apresentar hipertensão pulmonar, sendo que mais da metade destes (4,6% do total) apresentam hipertensão arterial pulmonar (19). Considerando a prevalência da manifestação hepatoesplênica na esquistossomose, estes dados sugerem que a HAP-Sch seja potencialmente uma das causas mais prevalentes de HAP no mundo, com particular importância em regiões do globo onde a esquistossomose é endêmica, como no Brasil. De fato, cerca de 20% dos pacientes em seguimento de HP em um centro de referência no Brasil apresentavam HAP-Sch (8).

1.2.2 Fisiopatologia da HAP-Sch

A circulação pulmonar normal é de alto fluxo com baixa pressão, em virtude de ser um sistema de alta complacência e baixa resistência; desta forma, é justamente a alteração nas características mecânicas do sistema circulatório pulmonar a responsável pela limitação característica de pacientes com hipertensão pulmonar (20).

Antes da década de 1960, acreditava-se principalmente em duas teorias fisiopatológicas para HAP-Sch, ambas envolviam a passagem dos ovos ou do verme pela circulação pulmonar que induziria à uma inflamação endotelial granulomatosa em sujeitos predispostos (21) ou atuariam de forma a obstruir mecanicamente o fluxo pulmonar (22). Entretanto, já na década de 1960, um estudo brasileiro identificou lesões vasculares pulmonares na ausência de ovos, sugerindo que estes talvez não fossem os responsáveis isolados pela gênese de hipertensão pulmonar (23). Mais recentemente, este estudo foi reproduzido. Embora em uma pequena proporção dos casos fosse possível a identificação de ovos no território vascular pulmonar (Figura 3A), na maior parte dos casos, as lesões vasculares encontradas eram indistinguíveis das encontradas na HAPi (Figura 3B) (24).

Figura 3. Cortes histológicos de artéria pulmonar de pacientes com hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose (24). A) Artéria pulmonar com ovo do parasita em sua luz (seta preta) B) Lesão plexiforme encontrada em paciente com hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose.

Embora não esteja claro o mecanismo pelo qual a presença do parasita deflagra a doença vascular pulmonar, estes dados sugerem que o remodelamento vascular resultante seja comparável ao encontrado na HAPi.

As manifestações clínicas da HAP-Sch também são muito semelhantes aquelas da HAPi em muito aspectos, tais como, dispneia progressiva, dor no peito, edema de membros inferiores e síncope (17). No entanto, a diferenciação hemodinâmica ainda não está muito clara, parecendo ser um pouco menos grave da HAP-Sch (8, 25, 26), mas com uma tendência de melhor sobrevida que na HAPi mesmo pareando os achados hemodinâmicos (25).

Um achado radiológico que caracteriza a HAP-Sch é a importante dilatação da artéria pulmonar comparada a HAPi, independente dos valores

de PAPm, assemelhando-se à dilatação encontrada nas HAP associada a doenças cardíacas congênitas (27).

Figura 4. Tomografia de tórax de um paciente com hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose: evidencia-se um aumento importante do tronco da artéria pulmonar (17).

1.3 – Estratificação de risco na hipertensão arterial pulmonar

A compreensão do prognóstico da HAP em suas múltiplas formas tem passado por uma progressiva mudança de paradigma. Cada vez mais torna-se evidente que a utilização de um único marcador ou característica da doença não é suficiente para a compreensão da evolução clínica da mesma (28, 29). A avaliação de alguns marcadores combinados dentre os sugeridos pelo guideline europeu, tabela 3, tanto no momento do diagnóstico quanto ao longo do tratamento, tem se mostrado como uma forma muito mais

robusta de se compreender o comportamento da HAP (30-32). Recentemente foram descritas duas abordagens distintas para a avaliação prognóstica na HAP com modelos de estratificação de risco composto por diversas variáveis que avaliam aspectos distintos da doença, desde clínicos até hemodinâmicos. Uma primeira abordagem foi descrita por um grupo sueco (32) enquanto a segunda foi descrita na França (30).

A estratificação de risco francesa tem como objetivo identificar o indivíduo de baixo risco de óbito através da presença dos seguintes parâmetros não invasivos, combinados: níveis séricos de peptídeo natriurético do tipo B (BNP) menores que 50pg/mL, distância caminhada no teste de caminhada de seis minutos (TC6M) maior que 440m e classe funcional (CF) menor ou igual a 2 (30). Já a estratificação de risco do grupo sueco atribui a quatro variáveis (CF, TC6M, BNP e índice cardíaco (IC)) uma nota de 1 (baixo risco), 2 (risco intermediário) e 3 (alto risco) de acordo com a tabela 2, que são somadas para estabelecer uma média cujo valor vai determinar, através do número inteiro mais próximo, o baixo (1), intermediário (2) ou alto risco (3) (32).

Tabela 2. Tabela de avaliação dos fatores prognósticos na hipertensão arterial pulmonar – adaptada de Galiè et al(17).

Marcador prognóstico / Risco	Baixo risco (Mortalidade estimada <5% ao ano)	Risco intermediário (Mortalidade estimada 5-10% ao ano)	Alto risco (Mortalidade estimada >10% ao ano)
Sinais de insuficiência cardíaca	Ausente	Ausente	Presente
Progressão dos sintomas	Não	Lenta	Rápida
Síncope	Não	Ocasionais	Frequentes
Classe funcional	I, II	III	IV
Teste de caminhada de seis minutos	>440m	165-440m	<165m
Teste de exercício cardiopulmonar	VO2 pico > 15ml/min/kg (>65% predito) Slope VE/CO2<36	VO2 pico 11-15ml/min/kg (35-65% predito) Slope VE/CO2 36-44,9	VO2 pico < 11ml/min/kg (<35% predito) Slope VE/CO2>45
Níveis de BNP	BNP<50ng/L NT-proBNP <300ng/L	BNP 50-300ng/L NT-proBNP 300-1400ng/L	BNP >300ng/L NT-proBNP >1400ng/L
Imagem	Área AD < 18cm ² Sem derrame pericárdico	Área AD 18-26cm ² Sem derrame pericárdico ou mínimo	Área AD >26cm ² Com derrame pericárdico
Hemodinâmica	AD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 l/min/m ² SvO2>65%	AD 8-14 mmHg IC > 2-2,5 l/min/m ² SvO2 60-65%	AD > 14 mmHg IC < 2,0 l/min/m ² SvO2<60%

Apesar do avanço que tais abordagens tenham representado ao longo dos últimos anos, há uma limitação que tem se tornado cada vez mais evidente, que é a não avaliação da resposta ventricular direita de forma mais abrangente.

Um estudo holandês, publicado em 2015, evidenciou duas populações de pacientes que poderiam ser compreendidas como de baixo risco, tanto na abordagem francesa quanto na abordagem sueca. Entretanto, ao longo do tempo, um subgrupo evoluiu com deterioração clínica, enquanto o outro permaneceu estável. A única característica que diferenciava os dois grupos ao longo do tempo, era a resposta ventricular. Enquanto um dos grupos manteve volumes e função ventricular direita estável, o outro foi

apresentando progressiva dilatação do ventrículo direito ao longo do tempo e perda de função, com consequente deterioração clínica (33).

Mais recentemente, o mesmo grupo francês que descreveu uma das abordagens para avaliação prognóstica, avaliou um subgrupo de pacientes classificado como de baixo risco. Dentre este subgrupo, pacientes que apresentavam volume sistólico indexado baixo, uma maneira indireta de avaliar a resposta ventricular, apresentavam pior prognóstico (34).

Fica evidente, portanto, que a resposta ventricular frente à doença vascular pulmonar tem absoluta relevância na compreensão das diversas formas de HAP.

1.4 Acoplamento ventrículo-arterial

O VD normal tem paredes finas e forma de lua-crescente, sendo incapaz de lidar com aumentos rápidos na PAP. No entanto, na presença de PAP aumentada cronicamente, o VD tenta adaptar-se por um aumento progressivo da contratilidade, permitindo manutenção do débito cardíaco. Quando essa adaptação falha, há aumento das pressões de enchimento e das dimensões do VD, tendo como objetivo a manutenção do fluxo de saída conforme descrito pela lei de Frank-Starling. A exaustão desses mecanismos adaptativos leva à maior gravidade, portanto, tornam-se importantes as medidas da função do VD em pacientes com HP, incluindo as estimativas da contratilidade, a avaliação do débito cardíaco e da pós-carga (35).

De acordo com a base fisiopatológica da doença, as alterações hemodinâmicas deveriam estar relacionadas à capacidade ao exercício; no

entanto, alguns trabalhos não conseguem comprovar esta relação(36, 37), talvez porque os parâmetros utilizados para a avaliação hemodinâmica não sejam suficientes. Neste sentido, o acoplamento ventrículo-arterial vem demonstrando potencial não só de maior relação com a capacidade funcional, mas também que possa estar relacionado com a reversão do remodelamento inadequado do VD (38).

Além de o CCD fornecer marcadores prognóstico e ser a ferramenta padrão-ouro para medida da pressão no território vascular pulmonar, ele pode permitir o cálculo das características mecânicas do sistema cardiovascular, tais como as elastâncias da artéria pulmonar e do VD ao final da sístole. A combinação destas variáveis corresponde a uma das formas de se interpretar o acoplamento ventrículo-arterial (39). A elastância é uma característica física definida com a capacidade de resistência à deformação e matematicamente expressa como a relação da variação de pressão sobre a variação de volume; já o acoplamento (VDAP) é a relação entre a contratilidade ventricular e a sua pós-carga (artéria pulmonar), sendo matematicamente expressa pela relação entre a elastância sistólica final do VD (E_{es}) e a elastância da artéria pulmonar (E_a) (40).

A figura 2 ilustra uma curva pressão volume durante o ciclo cardíaco. Nela estão descritas as fórmulas utilizadas para o cálculo das elastâncias e do acoplamento ventrículo-arterial (41). Destaca-se a possibilidade de se obter o valor da pressão máxima isovolêmica do VD caso não haja disponibilidade do volume diastólico final do VD. Este cálculo é baseado na fórmula de Sunagawa et al (42), desenvolvida para avaliação do ventrículo esquerdo, validada para o VD por Brimiouille et al (43). O princípio desse

modelo envolve a determinação da pressão máxima que pode ser gerada pelo ventrículo direito. De uma forma geral, o ponto de maior contratilidade do VD antecede a abertura da válvula pulmonar; se a válvula pulmonar permanecesse fechada, o ventrículo direito manteria a contração até atingir uma pressão máxima, chamada pressão máxima isovolêmica, que corresponderia à força máxima que o ventrículo seria capaz de gerar. A estimativa da pressão máxima isovolêmica do VD é possível através da análise matemática das porções iniciais e finais de curva de pressão do VD ao longo do tempo, obtida pelo CCD (figura 3) (41, 42, 44).

A modelagem matemática de um batimento único do VD, permite estimar a pressão máxima isovolêmica que por sua vez permite avaliar a contratilidade ventricular definida pela elastância máxima ou elastância ao final da sístole. Já a elastância arterial pulmonar pode ser calculada durante o CCD, através da relação entre a PAPm e o volume sistólico indexado. A relação entre a elastância ventricular direita ao final da sístole e a elastância arterial, caracteriza o acoplamento ventrículo-arterial, uma medida de função do VD independente do débito cardíaco (45, 46).

VDAP: acoplamento ventrículo-arterial; Pmaxiso: pressão máxima isovolumétrica do ventrículo direito; Ea: elastância arterial; Ees: elastância do ventrículo direito ao final da sístole; PAPm: pressão arterial pulmonar média; VS: volume sistólico

Figura 5. Curva pressão-volume* do ventrículo direito e fórmulas das elastâncias e do acoplamento ventrículo-arterial. *Adaptada de Noordegraaf et al(41).

HMP: pressão hidromotora; cos: cosseno; ω : frequência angular; t: tempo; Pd: pressão diastólica

Figura 6. Ilustração e fórmula para cálculo da pressão máxima isovolumétrica do ventrículo direito: curvas de ventrículo direito seguidas da fórmula de Sunagawa e colaboradores (42) e, à esquerda da figura, derivadas máximas das extremidades das curvas de ventrículo direito.

Nos últimos anos, o acoplamento ventrículo-arterial vem sendo avaliado, seja através da ressonância magnética ou do cateterismo cardíaco direito, pelo potencial para identificar a resposta do VD à terapia e nas diferentes formas de HP, podendo auxiliar na compreensão dos fenômenos fisiopatológicos e na evolução desta peculiar condição(45, 47, 48). Rolf et al demonstraram a normalização do acoplamento após a cirurgia de tromboendarterectomia pulmonar em 65 pacientes submetidos à RM antes e após o procedimento (38). Tedford et al com um cateter que estimava o volume do VD durante o CCD avaliaram o acoplamento em 12 pacientes, 7 com HAPi e 5 com HAP relacionada à esclerose sistêmica, demonstrando diferença entre essas duas condições (44); de forma semelhante, mas utilizando o conceito de pressão máxima isovolêmica com a curva do VD obtido no CCD, a contratilidade do VD na HAPi e na HAP relacionada à esclerose sistêmica são estatisticamente diferentes conforme o estudo de Overbeek et al com 30 pacientes (45).

Talvez a compreensão do acoplamento ventrículo-arterial permita compreender diferentes comportamentos clínicos nas diversas formas de hipertensão pulmonar, de forma independente das medidas de função ventricular habitualmente estimadas, como o débito cardíaco, por exemplo.

2. HIPÓTESE

2. Hipótese

A hipótese deste estudo é que a hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose apresenta acoplamento ventrículo-arterial diferente da hipertensão arterial pulmonar idiopática o que pode explicar a diferença de sobrevida entre essas duas populações.

3. OBJETIVOS

3. Objetivos do estudo:

3.1 Primário

Comparar o acoplamento ventrículo-arterial na HAP associada à esquistossomose com o acoplamento ventrículo-arterial na HAP idiopática.

3.2 Secundários

Comparar a pressão máxima isovolêmica, a elastância arterial pulmonar e a elastância do ventrículo direito ao final da sístole na HAP associada à esquistossomose e na HAP idiopática;

Correlacionar o acoplamento ventrículo-arterial, a pressão máxima isovolêmica, a elastância arterial pulmonar e a elastância do ventrículo direito ao final da sístole com as variáveis hemodinâmicas obtidas diretamente no CCD;

Avaliar o papel prognóstico da avaliação do acoplamento ventrículo-arterial na HAP.

4. MÉTODOS

4. Métodos:

4.1 Delineamento do estudo:

Estudo retrospectivo, unicêntrico

4.2 População do estudo:

Pacientes com diagnóstico de HAP-Sch ou HAPi que realizaram cateterismo cardíaco de câmaras direitas no serviço de hemodinâmica do Instituto do Coração (InCor) no período de março de 2013 a dezembro de 2017.

4.3 Aprovação do protocolo de pesquisa

O projeto foi aprovado pela Comissão Científica do InCor do HC-FMUSP sob número 4331-15-158 com certificado de aprovação de apreciação ética (CAAE) número 85547515.3.0000.0068.

4.4 Critério de inclusão

Pacientes com exames registrados e armazenados na rede de computadores do Serviço de Hemodinâmica do InCor no período de março de 2013 a dezembro de 2017.

4.5 Critérios de exclusão

Pacientes cujas curvas de pressão do ventrículo direito não apresentaram qualidade de sinal suficiente para a análise matemática.

4.6 Distribuição de grupos:

Os pacientes foram distribuídos em dois grupos, portadores de hipertensão arterial pulmonar idiopática e portadores de hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose.

4.7 Dados clínicos e demográficos:

A partir da revisão dos prontuários eletrônicos (através do si3 – programa utilizado no InCor para registro de exames e consultas) da população do estudo foram obtidos os seguintes dados:

- Dados clínicos e demográficos;
- Classe funcional, de acordo com a classificação da *New York Heart Association* (NYHA) (49)
- Distância no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M)
- Dosagem sérica do peptídeo natriurético do tipo-B (BNP) – método de imunoensaio por quimioluminescência;

4.8 Cateterismo cardíaco direito

O CCD é realizado no InCor com uso de cateter de Swan-Ganz 7F, medição de pressão através de transdutor descartável com preenchimento do lúmen do cateter com mistura de sangue e solução glicosada a 5%. O zero da calibração de pressão é estabelecido entre as linhas axilares média e anterior com o paciente na posição supina. As medições de pressão são obtidas ao final da expiração com uma média de pelo menos três ciclos ventilatórios. O débito cardíaco é medido

preferencialmente por termodiluição, utilizando a média de três medições consecutivas com variação máxima de 10% entre elas, ou pelo método indireto de Fick(9, 50).

Foram coletadas medidas de PAD, pressão de artéria pulmonar (PAP) sistólica, diastólica e PAPm, RVP, POAP e índice cardíaco. Definiu-se como padrão pré-capilar, compatível com HAP, a presença de PAPm maior que 20 mmHg, RVP maior ou igual a 3WU e POAP menor ou igual a 15mmHg e pós- capilar quando acima de 15 mmHg(1).

4.9 Estratificação de risco

Foram utilizados para estratificar o risco de cada paciente, conforme a estratégia dos grupos francês e sueco, as seguintes variáveis: CF, TC6M, BNP e IC.

Através da estratificação de risco do grupo francês, classificou-se o indivíduo em baixo risco na presença dos seguintes parâmetros não invasivos: BNP menor que 50pg/mL, TC6M maior que 400m e CF menor ou igual a 2; na ausência dessas condições, foi classificado como não baixo risco.

Já pela estratificação de risco do grupo sueco atribuiu-se uma nota de 1 (baixo risco), 2 (risco intermediário) e 3 (alto risco) de acordo com a tabela 3, para cada variável, que foram somadas para estabelecer uma média cujo valor determinou, através do número inteiro mais próximo, o baixo (1), intermediário (2) ou alto risco (3).

4.10 Captação das curvas de pressão do ventrículo direito

As curvas de pressão do ventrículo direito são registradas e armazenadas pelo SPPOS versão 8.2 (São Paulo, 1998), programa padrão utilizado no Serviço de Hemodinâmica do InCor. Essas curvas foram transferidas para outro computador, para análise off-line, através da qual se efetua o cálculo do acoplamento ventrículo-arterial.

4.11 Análise das curvas de pressão do ventrículo direito

A análise das curvas foi realizada através de rotina desenvolvida em R (RStudio, Desktop Free License) no próprio serviço. Através das derivadas máximas das extremidades das curvas de ventrículo direito (em um batimento), a fim de se modelar as fases de contração e relaxamento isovolêmicos (figura 7), calcula-se a pressão teórica máxima isovolêmica, permitindo o cálculo da elastância do ventrículo direito que associada à elastância da artéria pulmonar definirá o acoplamento ventrículo-arterial, de acordo com o modelo descrito por Sunagawa e colaboradores (43) e validado para o ventrículo direito por Brimiouille colaboradores (43). Abaixo, seguem as fórmulas para os cálculos das elastâncias (45, 46).

O cálculo da elastância do ventrículo direito é feito através da seguinte fórmula:

$$Ees = (P_{maxiso} - PAPm) / VSi$$

Ees = elastância sistólica final do ventrículo direito; Pmaxiso = pressão máxima isovolêmica do ventrículo direito; PAPm = pressão média da artéria pulmonar e VSi = volume sistólico indexado.

Já a elastância da artéria pulmonar é calculada através da seguinte fórmula:

$$Ea = PAPm/VSi$$

Ea = elastância da artéria pulmonar; PAPm = pressão média da artéria pulmonar e VSi = volume sistólico indexado

O acoplamento ventrículo arterial é definido pela relação entre a elastância do ventrículo direito e da artéria pulmonar (Ees/Ea).

Figura 7. Marcação das derivadas máximas das extremidades das curvas de ventrículo direito para se obter a pressão máxima isovolêmica.

4.12 Análise estatística

Utilizou-se o programa IBM SPSS Statistics versão 26 (SPSS Inc., Chicago, IL). As variáveis contínuas foram descritas sob a forma de média e desvio padrão enquanto as variáveis categóricas foram descritas sob a forma de porcentagem. A comparação dos dados contínuos foi realizada através de teste t de Student não pareado, enquanto as variáveis categóricas foram comparadas através do teste de qui-quadrado. A correlação de dados foi feita através do teste de Pearson.

Para a análise de sobrevida entre os grupos, o diagnóstico foi considerado à data do primeiro cateterismo cardíaco, enquanto que para a análise de sobrevida relacionada ao acoplamento ventrículo-arterial o acompanhamento inicial foi considerado à data do cateterismo que forneceu as curvas para o estudo, sendo 84 meses o período máximo de acompanhamento em ambas análises. As estimativas de sobrevida ao longo do tempo foram realizadas utilizando o método de Kaplan-Meier. O teste de log-rank foi utilizado para comparação estatística entre as curvas. Foi utilizado o modelo de riscos proporcionais para avaliar a associação de variáveis selecionadas e a sobrevida. Foi utilizado modelo bivariado para avaliar a associação de variáveis selecionadas com a sobrevida, controlando-se para o diagnóstico de base.

Para todas análises acima, valores de p menores do que 0,05 foram considerados significativos.

5. RESULTADOS

5. Resultados

De um total de 845 exames realizados entre março de 2013 e dezembro de 2017, foram recuperados 670 exames para a análise *off-line* das curvas. A figura 4 traz a porcentagem de pacientes em cada grupo, sendo a maioria correspondente aos grupos 1 (50,9%).

HP: hipertensão pulmonar; HAP: hipertensão arterial pulmonar; DTC: doença do tecido conjuntivo; HIV: vírus da imunodeficiência humana; HAP-Sch: hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose; HAPi: hipertensão arterial pulmonar idiopática

Figura 8 - Disposição de pacientes no estudo

A tabela 1 traz comparações de dados demográficos, clínicos e hemodinâmicos, ressaltando-se a idade mais avançada na HAP-Sch ($p < 0,001$), sem diferença com relação a gênero, classe funcional, BNP e teste de caminhada de seis minutos. A maioria dos exames avaliados (68,3% do total) não tinha como finalidade o diagnóstico (pacientes prevalentes), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Os dados obtidos no CCD foram semelhantes em ambas populações. Também não havendo diferença com significância estatística com relação à estratificação de risco pela abordagem francesa ($p = 0,278$) ou sueca ($p = 0,206$).

Tabela 3 - Dados demográficos, clínicos e hemodinâmicos.

	HAP-Sch (n=33)	HAPi (n=68)	p	Total (n=101)
Idade	55,1±15,1	42,7±16,2	<0,001*	46,8±16,8
Sexo				
Feminino	21(63,6%)	51(75,0%)	0,261	72(71,3%)
Masculino	12(36,4%)	17(25,0%)		29(28,7%)
Prevalentes	23 (69,7%)	46 (67,6%)	0,953	69 (68,3%)
Incidentes	10 (30,3%)	22 (32,3%)		32 (31,7%)
CF				
1 e 2	19 (57,6%)	36 (52,9%)	0,385	55 (54,5%)
3	13 (39,4%)	25 (36,8%)		38 (37,6%)
4	1 (3%)	7 (10,3%)		8 (7,9%)
BNP (pg/mL)	215±297	233±246	0,743	228±263
TC6M (m)	393±99	410±89	0,422	404±92
Hemodinâmica (CCD)				
PAD (mmHg)	10±5	13±7	0,051	12±6
PAPm (mmHg)	59±19	60±16	0,742	60±17
POAP (mmHg)	13±5	12±5	0,281	12±5
DC (L/min)	4,5±2,0	3,9±1,56	0,495	4,0±1,72
IC (L/min/m ²)	2,4±1,1	2,2±0,8	0,269	2,3±0,9
RVP (WU)	15,1±12,0	14,4±7,9	0,729	14,7±9,4
CVP (mL/mmHg)	1,23±1,32	1,11±0,82	0,585	1,15±1,00
SvO2 (%)	62,7±11,4	57,7±11,8	0,177	59,2±11,8
Estratificação de risco				
Grupo Sueco				
Baixo	1 (1%)	5 (7,4%)	0,206	6 (9,9%)
Intermediário	29 (87,9%)	49 (72,1%)		78 (77,2%)
Alto	3 (9,1%)	14 (20,6%)		17 (16,8%)
Grupo Francês				
Baixo	2 (6,1%)	9 (13,2%)	0,278	11 (10,9%)
Não-baixo risco	31 (93,9%)	59 (86,8%)		90 (89,1%)

CF: classe funcional; BNP: peptídeo natriurético cerebral; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; PAD: pressão de átrio direito; PAPm: pressão média de artéria pulmonar; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; DC: débito cardíaco; RVP: resistência vascular pulmonar; CVP: complacência.

Entre os tratamentos prévios, também não houve diferença ($p = 0,375$) entre os dois grupos: HAP-Sch apresentava 62,5% em monoterapia (sildenafil, ambrisentana ou bosentana) e 18,8% em terapia dupla (sildenafil com ambrisentana ou bosentana), enquanto HAPi apresentava 51,5% e 28,3%, respectivamente.

Os dados relacionados ao CCD ao diagnóstico também foram comparados entre os dois grupos, confirmando a ausência de diferença com significância estatística nos parâmetros hemodinâmicos, no entanto, conforme se observa na figura 10, a sobrevida em 84 meses aponta melhor sobrevida na HAP-Sch ($p = 0,031$).

HAP-Sch: hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose; HAPi: hipertensão arterial pulmonar idiopática

Figura 9 - Sobrevida em 84 meses após o diagnóstico de HAP-Sch e HAPi: Estimativa de sobrevida em 84 meses pela curva de Kaplan-Meier a partir do diagnóstico na população de 33 pacientes com diagnóstico de HAP-Sch (linha contínua) e de 68 pacientes com HAPi (linha tracejada).

Os pacientes com HAP-Sch apresentaram VDAP maior comparados aos pacientes com HAPi ($1,93 \pm 0,83$ vs $1,51 \pm 0,61$, $p = 0,012$) e maior contratilidade do VD, expressa pela Ees, no entanto, não houve diferença significativa quando comparados Ea e Pmaxiso. As comparações das variáveis relacionadas ao VDAP entre os dois grupos estão representadas na tabela 4 e na figura 10.

Tabela 4 - Dados hemodinâmicos relacionados ao acoplamento ventrículo-arterial.

	HAP-Sch (n=34)	HAPi (n=68)	p	Total (n=101)
Dados				
Pmaxiso (mmHg)	$168,4 \pm 58,8$	$148,7 \pm 48,2$	0,076	$155,1 \pm 52,4$
Ees (mmHg/mL/m ²)	$1,78 \pm 1,41$	$1,21 \pm 0,69$	0,033	$1,39 \pm 1,01$
Ea (mmHg/mL/m ²)	$0,94 \pm 0,74$	$0,85 \pm 0,47$	0,418	$0,88 \pm 0,57$
VDAP (Ees/Ea)	$1,93 \pm 0,83$	$1,51 \pm 0,61$	0,012	$1,65 \pm 0,71$

HAP-Sch: hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose; HAPi: hipertensão arterial pulmonar idiopática; Ees: elastância do ventrículo direito ao final da sístole; Ea: elastância da artéria pulmonar; VDAP: acoplamento ventrículo-arterial.

VDAP: acoplamento ventrículo-arterial; Pmaxiso: pressão máxima isovolêmica do ventrículo direito; Ees: elastância do ventrículo direito ao final da sístole; Ea: elastância arterial; HAP-Sch: hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose; HAPi: hipertensão arterial pulmonar idiopática

Figura 10 - Gráfico de erro com comparação de dados conforme o diagnóstico: A) Acoplamento ventrículo-arterial; B) Pressão máxima isovolêmica do ventrículo direito C) Elastância sistólica final do ventrículo direito D) Elastância da artéria pulmonar.

As figuras 11,12 13 trazem as correlações entre Ea, Ees ou VDAP com PAD, IC, RVP e BNP. A Ea destaca-se pela relação com os quatro parâmetros utilizados, enquanto a Ees não tem relação estatisticamente significativa apenas com PAD. Já a medida do acoplamento (VDAP) só tem relação com a PAD.

Ea: elastância arterial; PAD: pressão de átrio direito; IC: índice cardíaco; RVP: resistência vascular pulmonar; BNP: peptídeo natriurético do tipo B

Figura 11 - Correlação entre a elastância arterial (Ea) com variáveis hemodinâmicas e BNP: pressão de átrio direito – PAD (A), índice cardíaco – IC (B), resistência vascular pulmonar – RVP (C) e peptídeo natriurético cerebral – BNP (D).

Ees: elastância do ventrículo direito ao final da sístole; PAD: pressão de átrio direito; IC: índice cardíaco; RVP: resistência vascular pulmonar; BNP: peptídeo natriurético do tipo B

Figura 12 - Correlação entre a elastância do ventrículo direito ao final da sístole (Ees) com variáveis hemodinâmicas e BNP: pressão de átrio direito – PAD (A), índice cardíaco – IC (B), resistência vascular pulmonar – RVP (C) e peptídeo natriurético cerebral – BNP (D).

VDAP: acoplamento ventrículo-arterial; PAD: pressão de átrio direito; IC: índice cardíaco; RVP: resistência vascular pulmonar; BNP: peptídeo natriurético do tipo B

Figura 13 - Correlação entre o acoplamento ventrículo-arterial (VDAP) com variáveis hemodinâmicas e BNP: pressão de átrio direito – PAD (A), índice cardíaco – IC (B), resistência vascular pulmonar – RVP (C) e peptídeo natriurético cerebral – BNP (D).

A sobrevida também foi analisada dividindo a população total conforme a mediana do VDAP, considerando-se o CCD do estudo como ponto inicial do acompanhamento até 84 meses, observando-se melhor sobrevida dos pacientes que apresentam VDAP maior que a mediana ($\text{VDAP} > 1,5$) ($p = 0,033$).

VDAP: acoplamento ventrículo-arterial

Figura 14 - Sobrevida em 84 meses após o cateterismo conforme a mediana do acoplamento ventrículo-arterial (VDAP): Estimativa de sobrevida em 84 meses pela curva de Kaplan-Meier a partir do cateterismo na população total do estudo dividida conforme a mediana do VDAP – $\text{VDAP} > 1,5$ (linha contínua) e $\text{VDAP} < 1,5$ (linha tracejada).

A análise univariada, tabela 5, identificou as variáveis a serem consideradas como marcadores prognósticos iniciais na população total do estudo, tendo sido positivas o VDAP ($p = 0,032$), o AD ($p = 0,020$), o BNP ($p = 0,001$) e a CF (considerando a classe funcional 1 e 2 como referência, $p=0,020$). Optou-se por realizar a análise bivariada com a variável de maior interesse, VDAP, e a de maior racional biológico no estudo (diagnóstico que divide a população nos dois grupos: HAP-Sch e HAPi), mantendo-se a significância do VDAP independente do diagnóstico de base (tabela 6).

Tabela 5 - Análise univariada de Cox dos riscos proporcionais (hazard ratio) de variáveis basais selecionadas.

	Hazard Ratio (IC 95%)	Valor do p
Diagnóstico (HAP-Sch x HAPi)	1,153 (0,406-3,275)	0,789
Sexo	1,239 (0,456-3,365)	0,675
Idade	1,016 (0,986-1,046)	0,307
VDAP	0,295 (0,097-0,898)	0,032*
Ees	0,746 (0,394-1,415)	0,370
Ea	1,076 (0,466-2,483)	0,864
Pmaxiso	0,997 (0,987-1007)	0,525
AD	1,087 (1,013-1,166)	0,020*
PAPm	1,015 (0,986-1,044)	0,313
DC	0,931 (0,691-1,256)	0,640
IC	0,919 (0,534-1,581)	0,760
VS	0,998 (0,978-1,019)	0,884
RVP	0,991 (0,940-1,045)	0,752
SvO2	0,970 (0,915-1,029)	0,310
BNP	1,002 (1,001-1,004)	0,001*
TC6M	0,996 (0,989-1,002)	0,169
CF		
1 e 2 (CF 1 e 2 x 3 e 4)		0,020*
3 (CF 3 x 1 e 2)	2,614 (0,854-7,998)	0,092
4 (CF 4 x 1 e 2)	0,011 (1,489-21,174)	0,011*

Tabela 6 - Análise bivariada de riscos proporcionais (hazard ratio) de variáveis basais selecionadas.

	Hazard Ratio (IC 95%)	Valor do p
Diagnóstico	0,842 (0,292-2,427)	0,750
AP-Sch x HAPi)		
VDAP	0,287 (0,093-0,883)	0,030*

6. DISCUSSÃO

6. Discussão

Este estudo foi o primeiro a avaliar o acoplamento ventrículo-arterial nos pacientes com hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose. Além disso, os achados referentes às diferenças encontradas entre HAP-Sch e HAPi, podem indicar o mecanismo fisiopatológico que justifica a diferença de sobrevida encontradas entre esses dois grupos, mesmo partindo de condições hemodinâmicas semelhantes.

O total de cateterismos cardíacos direitos (670 exames) recuperados para execução deste trabalho equivale a uma amostra representativa da população ambulatorial atendida em um centro de referência. A proporção de pacientes avaliados classificados em cada um dos grupos se assemelha a dados oriundos de outros registros internacionais. Em nosso estudo, cerca de 50% das avaliações hemodinâmicas foram realizadas em pacientes classificados no grupo 1 – hipertensão arterial pulmonar, seguido de 26,3% de avaliações realizadas em pacientes do grupo 4 – hipertensão pulmonar por obstruções de artéria pulmonar. Já no registro de pacientes do Reino Unido, publicado por Hurdman e colaboradores, em 2012, cerca de 44,6% dos cateterismos foram realizados em pacientes do grupo 1 enquanto 18% foram realizados em pacientes do grupo 4 (51).

A distribuição das formas de HAP assemelha-se também à publicação do registro de casos incidentes do nosso centro(8) que se refere ao período de 5 anos imediatamente anterior ao início deste estudo, o que era esperado, uma vez que a maior parte dos pacientes incluídos neste estudo foi de pacientes prevalentes.

A opção por não incluir em nossa amostra os pacientes considerados respondedores durante o teste agudo com vasodilatador foi baseada em dados relativamente recentes que sugerem que esta população possa corresponder a um subgrupo particular de pacientes com HAP. Não apenas eles possuem sobrevida muito distinta de outras formas de HAP(52), como aparentemente assinatura genética específica, conforme sugerido pelo estudo de Hemmes e colaboradores(53). Este conjunto de achados foi o racional utilizado também durante o último simpósio mundial de hipertensão pulmonar para a criação de uma categoria específica para estes pacientes dentro da classificação de hipertensão pulmonar(1).

A nossa amostra de 101 pacientes com avaliação do acoplamento ventrículo-arterial corresponde a uma das maiores já avaliadas em pacientes com hipertensão arterial pulmonar. Outros estudos que se destacam pelo tamanho da amostra avaliada são os de Sanz e colaboradores, de 2012, com 75 pacientes com HAP, todavia avaliando o acoplamento ventrículo-arterial através da ressonância magnética (47), e o recente trabalho, de 2019, publicado por Nie e colaboradores incluindo 64 pacientes com HAP e utilização de dois métodos para o cálculo do VDAP, pressórico (semelhante ao utilizado neste estudo) e volumétrico medidas de volume através da ressonância magnética, de forma a não utilizar a medida da Pmaxiso para cálculo do VDAP (54). Vale ressaltar que não há registros na literatura de avaliação da função do VD através da contratilidade ou do acoplamento ventrículo-arterial nos pacientes com HAP-Sch.

Assim como em nosso estudo, pacientes com HAP-Sch são consistentemente mais velhos ao diagnóstico que pacientes com HAPi, embora o TC6M e o BNP não venham revelando diferença (8, 25).

Do ponto de vista hemodinâmico, a caracterização de alguns parâmetros tem sido muito semelhantes em diversos trabalhos. Fernandes e colaboradores constataram os seguintes parâmetros hemodinâmicos na HAP-Sch: RVP igual a $11,3 \pm 6,4$ WU, DC igual a $4,6 \pm 1,5$ L/min e PAPm igual a $56,7$ mmHg, em uma amostra com 54 pacientes com HAP-Sch; Valois e colaboradores descreveram os seguintes dados em oito pacientes com HAP-Sch: RVP igual a $12,3 \pm 5,6$ WU, DC igual a $4,0 \pm 0,6$ L/min e PAPm igual a $57,5 \pm 18,5$ mmHg; o registro do nosso centro comparou as três principais formas de HAP, HAPi, HAP-CTD e HAP-Sch com os seguintes achados da HAP-Sch: RVP igual a $9,7 \pm 6,1$ WU, DC igual a $4,7 \pm 1,5$ L/min e PAPm igual a 52 ± 19 mmHg. Já este trabalho revelou RVP igual a $15,1 \pm 12,0$ WU, DC igual a $4,5 \pm 2,0$ L/min e PAPm 59 ± 19 mmHg, demonstrando uma população de estudo muito comparável às descritas anteriormente.

Nosso estudo evidenciou que pacientes com HAP-Sch possuem melhor prognóstico quando comparados a pacientes com HAPi, de forma semelhante ao demonstrado por Fernandes e colaboradores em 2010 e confirmado em 2018(25, 55). Todavia, o estudo de Fernandes e colaboradores de 2010 possuía uma população de pacientes com HAP-Sch de menor gravidade hemodinâmica ao diagnóstico, quando comparado ao grupo com HAPi; tanto que os autores optaram com controlar a análise de sobrevida com as variáveis hemodinâmicas para demonstrar a diferença entre os grupos(25). Em nosso estudo, apesar de possuir uma população de

HAP-Sch muito semelhante ao diagnóstico à descrita por Fernandes e colaboradores em 2010, não evidenciou diferenças significativas quanto ao perfil hemodinâmico em relação à população com HAPi incluída também em nosso estudo. Ainda assim, a sobrevida apresentada pelo grupo HAP-Sch foi superior, corroborando de forma ainda mais contundente os achados anteriormente descritos por Fernandes e colaboradores em 2010(25).

À parte da idade, consistentemente maior em pacientes com HAP-Sch que em pacientes com HAPi em diversos estudos(8, 25, 26), a tentativa de identificar fatores que justifiquem a diferença no prognóstico entre HAP-Sch e HAPi já envolveu diversos aspectos nosológicos.

Do ponto de vista histopatológico, Eli Chaves em 1966 foi o primeiro a descrever lesões plexiformes na HAP-Sch, tendo como hipótese uma reação de hipersensibilidade associada aos miracídeos ou aos esquistossômulos levando às lesões plexiformes. Este achado foi confirmado por Mauad e colaboradores descrevendo lesões sem ovos que correspondem a mais de 80% dos casos, indistinguíveis dos achados na HAPi, e sugerindo que a diferença entre as duas doenças não está no componente vascular. Em nosso estudo, a elastância arterial foi semelhante no dois grupos o que reforça essa semelhança vascular pulmonar.

Valois e colaboradores publicaram uma considerável diferença na capacidade física medida pelo teste cardiopulmonar de esforço com maior consumo de oxigênio (VO_2) no pico do esforço e menor equivalente respiratório(26). Estes resultados, contudo não foram confirmados em estudo posterior, publicado por Breda e colaboradores que, além do teste cardiopulmonar de esforço, avaliaram a distribuição de diferentes tipos de

fibras musculares em biópsias do músculo vasto lateral, assim como imagens de tomografia computadorizada de coxa, para quantificação muscular, não encontrando diferença significativa no subgrupo de pacientes com HAP-Sch(56).

Não se encontrando diferença no acometimento vascular e na resultante funcional da doença, através da avaliação do exercício, havia a necessidade de avaliar se a resposta ventricular frente a doença vascular seria distinta nas duas condições clínicas (HAP-Sch e HAPi). A avaliação do acoplamento ventrículo-arterial vai além da relação entre a contratilidade do VD com sua pós-carga. Sua medida se relaciona também com a eficiência miocárdica. Define-se como eficiência miocárdica a relação entre o trabalho miocárdico e o consumo de oxigênio para realização deste trabalho, de tal modo que quanto maior o trabalho para um mesmo consumo, mais eficiente é o miocárdio(20). Um estudo analítico, utilizando modelagens matemáticas para avaliar diferentes situações mecânicas e sua correlação com a eficiência miocárdica para o ventrículo direito evidenciou que o trabalho ventricular é máximo quando a relação entre Ees e Ea, portanto VDAP, é igual a 1; contudo, a eficiência ventricular máxima se dava com maiores relações entre Ees e Ea, ou seja, quando $VDAP > 1$. Mais ainda, os autores demonstraram que as comparações dos níveis de VDAP conforme o trabalho e a eficiência miocárdica tornam-se mais válidas em situações de falência ventricular (57). Isto faz com que a análise do VDAP, conforme realizado em nosso estudo, se torne ainda mais relevante.

Além da associação teórica com eficiência e trabalho ventricular, o VDAP é um potencial marcador de remodelamento do VD conforme

demonstrado por Rolf e colaboradores que calcularam o VDAP através da ressonância magnética de 65 pacientes pré e pós tromboendarterectomia, demonstrando a normalização do VDAP associada a normalização hemodinâmica (38).

Ainda assim, estudos do acoplamento ventrículo-arterial na HAP ainda são escassos. Tedford e colaboradores compararam, em uma pequena amostra, três subgrupos distintos de pacientes: sete pacientes com HAP associada a esclerose sistêmica (HAP-SSc), cinco com HAPi e cinco pacientes com esclerose sistêmica sem HP. O valor médio do VDAP foi de $2,3 \pm 1,2$ nos pacientes com esclerose sistêmica sem HP, $2,1 \pm 1,0$ na HAPi e $1,0 \pm 0,5$ na HAP-SSc que é reconhecida pelo pior prognóstico. Se considerarmos a média do VDAP dos pacientes com hipertensão pulmonar deste estudo, os resultados se assemelham aos por nós encontrados; entretanto, o número pequeno de pacientes com HAPi incluído no estudo de Tedford e colaboradores, torna difícil a comparação mesmo com nosso grupo HAPi.

As relações das elastâncias com as demais variáveis hemodinâmicas é incomum nos outros trabalhos, com exceção de Axell e colaboradores que correlacionou positivamente tanto a E_a , como o VDAP, com o débito cardíaco (58). As nossas correlações positivas, particularmente a da E_{es} com IC e a da E_a com a RVP dão robustez aos nossos resultados haja vista o raciocínio fisiológico e matemático que as envolve. Já o VDAP correlacionou-se de forma significativa apenas com a PAD enquanto que no estudo de Sanz e colaboradores, o VDAP se correlacionou com a fração de ejeção do VD, PAPm e RVP indexada (47). Todavia, no estudo de Sanz foi

incluída uma população heterogênea de pacientes com diversas formas de hipertensão pulmonar, não apenas HAP, e o acoplamento ventrículo-arterial foi avaliado por ressonância cardíaca, o que pode justificar a diferença nos resultados encontrados. Ainda assim, não é de se esperar que o VDAP seja reflexo direto da condição hemodinâmica avaliada durante o cateterismo cardíaco direito mas complementar a ela, por fornecer muito mais dados relativos à contratilidade miocárdica que a medida do débito cardíaco, por exemplo.

A associação entre o VDAP e a sobrevida encontrado em nosso estudo reforça esta hipótese. Em outros dois estudos, o VDAP já demonstrou ser um marcador prognóstico; no entanto, tais estudos apresentavam metodologia distinta à utilizada neste estudo. Vanderpool e colaboradores demonstraram, com uma amostra incluindo diversas formas de hipertensão pulmonar, ou seja, por definição heterogênea, que o VDAP calculado por método de imagem era marcador de mortalidade. Nie e colaboradores também conseguiram demonstrar o VDAP como marcador prognóstico, juntado os dados pressórico do CCD aos dados volumétricos da ressonância magnética (54). E em ambos estudos, o VDAP calculado pelo método pressórico também foi feito mas não marcou sobrevida, diferentemente de nossos achados.

O acoplamento ventrículo-arterial da HAP-Sch ainda não tinha sido estudado por nenhum método até este estudo. Portanto, o quanto esta forma específica de HAP poderia interferir na associação entre o VDAP e a sobrevida era algo não avaliado. A construção do modelo bivariado incluindo VDAP e o diagnóstico de base permite concluir que o VDAP tem associação

com o prognóstico em nossa amostra, independente do diagnóstico de base, seja ele HAP-Sch ou HAPi, sugerindo portanto não apenas a relevância do VDAP como marcador prognóstico mas também que o subgrupo com HAP-Sch não é o responsável pela diferença com relação principalmente ao estudo de Nie e colaboradores(54).

Este papel prognóstico do VDAP torna ainda mais relevante a comparação entre os grupos HAP-Sch e HAPi. Embora com características hemodinâmicas semelhantes, o grupo HAP-Sch apresentou VDAP significativamente maior que o grupo HAPi. Este dado, associado ao achado de que maiores valores de VDAP estão associados a melhor prognóstico, reforça o melhor prognóstico encontrado em pacientes com HAP-Sch. Mais ainda, fornece um racional fisiopatológico para este comportamento. Os valores de VDAP mais elevados encontrados na HAP-Sch, sugerem a presença de maior eficiência miocárdica, ou seja, para o mesmo trabalho hemodinâmico (reforçado pela semelhança no padrão hemodinâmico entre as duas situações clínicas), o consumo de oxigênio miocárdico na HAP-Sch deve ser menor(57). Este fato poderia estar relacionado a diferentes respostas ventriculares frente a aumentos súbitos de pós-carga, talvez protegendo o ventrículo direito contra a falência, por exemplo. Esta hipótese, ora aberta, necessita exploração dirigida, avaliando-se outros aspectos da remodelação ventricular direita que podem estar relacionados a esta maior eficiência miocárdica, a serem avaliados tanto por métodos de imagem quanto anátomo-patológicos. Por conseguinte, o acomplamento ventrículo arterial é o primeiro achado consistente que pode justificar o melhor curso clínico de pacientes com HAP-Sch.

Este estudo possui limitações que merecem atenção. A primeira limitação considerável do estudo é seu caráter retrospectivo, o que não permitiu o controle de qualidade das curvas para o estudo. Mesmo tendo sido pequena a perda de curvas por qualidade insatisfatória da gravação, a mesma poderia ter sido evitada em um estudo prospectivo. Outro dado relevante foi a inclusão de pacientes incidentes e prevalentes. O ideal seria estudar as mudanças no VDAP ao longo do tempo, desde o diagnóstico e de acordo com a doença. Por fim, um aspecto relevante que não foi objeto deste estudo mas que teria trazido informações bastante complementares, seria a avaliação do ventrículo direito através de ressonância cardíaca. A comparação dos achados invasivos de acoplamento ventrículo arterial com os aspectos morfológicos e volumétricos do ventrículo direito, nas duas situações clínicas estudadas, sem dúvida traria informações relevantes quanto ao processo de remodelação ventricular frente à doença vascular pulmonar. Infelizmente tal avaliação por imagem não estava disponível em um número significativo de pacientes para permitir mesmo que análise exploratória dos dados.

7. CONCLUSÕES

7. Conclusões

As principais conclusões obtidas neste estudo em pacientes com HAP-Sch foram:

- 1) O acoplamento ventrículo-arterial é maior na HAP-Sch comparada a HAPi;
- 2) A contratilidade do VD (Ees) é maior na HAP-Sch comparada a HAPi e não há diferença na Pmaxiso e na elastância arterial (Ea) entre os dois grupos;
- 3) Entre as correlações de Ea, Ees ou VDAP com PAD, IC, RVP e BNP. A Ea destaca-se pela relação com os quatro parâmetros utilizados, enquanto a Ees não tem relação significativa apenas com PAD e a medida o VDAP só tem relação com a PAD;
- 4) O VDAP diferencia a sobrevida da população global quando dividida por sua mediana.

Dessa forma, o acoplamento ventrículo-arterial revelou-se um fator prognóstico na hipertensão arterial pulmonar, estando aumentado na HAP-Sch em relação a HAPi, podendo-se considerar que a resposta ventricular frente à doença vascular pulmonar associada à esquistossomose é um

motivo pelo qual a HAP-Sch possui melhor prognóstico em relação à hipertensão arterial pulmonar idiopática.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. Referências bibliográficas

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan;53(1). PubMed PMID: 30545968. Pubmed Central PMCID: 6351336.
2. McLaughlin VV, Shah SJ, Souza R, Humbert M. Management of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015 May 12;65(18):1976-97. PubMed PMID: 25953750. Epub 2015/05/09.
3. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, Hassoun PM, Hemnes AR, Hopkins SR, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J*. 2019 Jan;53(1). PubMed PMID: 30545976. Pubmed Central PMCID: 6351344
4. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1997 Jan 9;336(2):111-7. PubMed PMID: 8988890.
5. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987 Aug;107(2):216-23. PubMed PMID: 3605900.
6. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012 Sep;40(3):596-603. PubMed PMID: 22362843.
7. 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 Feb;137(2):376-87. PubMed PMID: 19837821.

8. Alves-Jr JL, Gavilanes F, Jardim C, Fernandes CJCdS, Morinaga LTK, Dias B, et al. Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: Results from a registry of incident brazilian cases. Chest. 2015;147(2):495-501.

9. Alves-Jr JL, Oleas FG, Souza R. Pulmonary Hypertension: Definition, Classification, and Diagnosis. Semin Respir Crit Care Med. 2017 Oct;38(5):561-70. PubMed PMID: 29032560.

10. Calderaro D, Alves Junior JL, Fernandes C, Souza R. Pulmonary Hypertension in General Cardiology Practice. Arq Bras Cardiol. 2019;113(3):419-28. PubMed PMID: 31621783. Pubmed Central PMCID: 6882397.

11. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D42-50. PubMed PMID: 24355641.

12. Fernandes C, Dias B, Jardim C, Hovnanian A, Hoette S, Morinaga L, et al. The role of target therapies in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. Chest. 2012;141(4):923-8. Epub Oct 26.

13. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. Lancet Respir Med. 2016 Apr;4(4):306-22. PubMed PMID: 26975810.

14. Organization WH. Schistosomiasis Fact sheet 115. Updated March 2013.

15. Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Morinaga LK, Souza R. Schistosomiasis and pulmonary hypertension. *Expert Rev Respir Med*. 2011 Oct;5(5):675-81. PubMed PMID: 21955237. eng.
16. Organization WH. Schistosomiasis Fact sheet <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/en/>; WHO; 2019 [updated September 2019; cited 2019].
17. Gavilanes F, Fernandes CJ, Souza R. Pulmonary arterial hypertension in schistosomiasis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2016 Sep;22(5):408-14. PubMed PMID: 27428795.
18. Gavilanes Oleas F. Características genéticas de pacientes com hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose. Sao Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2018.
19. Lapa M, Dias B, Jardim C, Fernandes CJ, Dourado PM, Figueiredo M, et al. Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation*. 2009 Mar 24;119(11):1518-23. PubMed PMID: 19273723.
20. Pinsky MR. The right ventricle: interaction with the pulmonary circulation. *Crit Care*. 2016 Sep 10;20:266. PubMed PMID: 27613549. Pubmed Central PMCID: 5018168.
21. Hubert M. S, Simonneau G. Pulmonar Vascular Disorders. Bolliger CT, editor. Basel: Karger; 2012. 281 p.
22. Shaw AFB, Ghareeb AA. The pathogenesis of pulmonary schistosomiasis in Egypt with special reference to Ayerza's disease. *The Journal of Pathology and Bacteriology*. 1938;46(3):401-24.
23. Chaves E. The pathology of the arterial pulmonary vasculature in manson's schistosomiasis. *Dis Chest*. 1966 Jul;50(1):72-7. PubMed PMID: 5916488. eng.

24. Mauad T, Pozzan G, Lancas T, Overbeek MJ, Souza R, Jardim C, et al. Immunopathological aspects of schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Infect.* 2014 Jan;68(1):90-8. PubMed PMID: 23954614.
25. dos Santos Fernandes CJC, Jardim CVP, Hovnanian A, Hoette S, Dias BA, Souza S, et al. Survival in Schistosomiasis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010 8/24;56(9):715-20.
26. Valois FM, Nery LE, Ramos RP, Ferreira EVM, Silva CC, Neder JA, et al. Contrasting Cardiopulmonary Responses to Incremental Exercise in Patients with Schistosomiasis-Associated and Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension with Similar Resting Hemodynamic Impairment. *PLoS ONE.* 2014;9(2):e87699.
27. Hoette S, Figueiredo C, Dias B, Alves JL, Jr., Gavilanes F, Prada LF, et al. Pulmonary artery enlargement in schistosomiasis associated pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm Med.* 2015 Oct 12;15:118. PubMed PMID: 26459359. Pubmed Central PMCID: PMC4603807.
28. Gomberg-Maitland M, Bull TM, Saggar R, Barst RJ, Elgazayerly A, Fleming TR, et al. New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D82-91. PubMed PMID: 24355645. Pubmed Central PMCID: 4117578.
29. Jardim C, Souza R. Biomarkers and prognostic indicators in pulmonary arterial hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2015 Jun;17(6):556. PubMed PMID: 26054384.
30. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jais X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary

arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2017 Aug;50(2). PubMed PMID: 28775050. Pubmed Central PMCID: 5593365 erj.ersjournals.com.

31. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J.* 2017 Aug;50(2). PubMed PMID: 28775047. Pubmed Central PMCID: 5593388 erj.ersjournals.com.

32. Kylhammar D, Kjellstrom B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Soderberg S, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2017 Jun 1. PubMed PMID: 28575277.

33. van de Veerdonk MC, Marcus JT, Westerhof N, de Man FS, Boonstra A, Heymans MW, et al. Signs of right ventricular deterioration in clinically stable patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2015 Apr;147(4):1063-71. PubMed PMID: 25376008.

34. Weatherald J, Boucly A, Chemla D, Savale L, Peng M, Jevnikar M, et al. Prognostic Value of Follow-Up Hemodynamic Variables After Initial Management in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation.* 2018 Feb 13;137(7):693-704. PubMed PMID: 29070502.

35. Vanderpool RR, Pinsky MR, Naeije R, Deible C, Kosaraju V, Bunner C, et al. RV-pulmonary arterial coupling predicts outcome in patients referred for pulmonary hypertension. *Heart.* 2015 Jan;101(1):37-43. PubMed PMID: 25214501. Pubmed Central PMCID: 4268056.

36. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNopErable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled

trial. Journal of the American College of Cardiology. 2008 Dec 16;52(25):2127-34. PubMed PMID: 19095129.

37. Hoeper MM, Oudiz RJ, Peacock A, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE, et al. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. Journal of the American College of Cardiology. 2004 Jun 16;43(12 Suppl S):48S-55S. PubMed PMID: 15194178.

38. Rolf A, Rixe J, Kim WK, Guth S, Korlings N, Mollmann H, et al. Pulmonary vascular remodeling before and after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a cardiac magnetic resonance study. Int J Cardiovasc Imaging. 2015 Mar;31(3):613-9. PubMed PMID: 25519191.

39. Lahm T, Douglas IS, Archer SL, Bogaard HJ, Chesler NC, Haddad F, et al. Assessment of Right Ventricular Function in the Research Setting: Knowledge Gaps and Pathways Forward. An Official American Thoracic Society Research Statement. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Aug 15;198(4):e15-e43. PubMed PMID: 30109950. Pubmed Central PMCID: 6835085.

40. Vonk-Noordegraaf A, Westerhof N. Describing right ventricular function. Eur Respir J. 2013 Jun;41(6):1419-23. PubMed PMID: 23314901.

41. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. Journal of the American College of Cardiology. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D22-33. PubMed PMID: 24355638.

42. Sunagawa K, Yamada A, Senda Y, Kikuchi Y, Nakamura M, Shibahara T, et al. Estimation of the hydromotive source pressure from ejecting beats of the left ventricle. IEEE Trans Biomed Eng. 1980 Jun;27(6):299-305. PubMed PMID: 7390526.

43. Brimioulle S, Wauthy P, Ewalenko P, Rondelet B, Vermeulen F, Kerbaul F, et al. Single-beat estimation of right ventricular end-systolic pressure-volume relationship. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003 May;284(5):H1625-30. PubMed PMID: 12531727.
44. Tedford RJ, Mudd JO, Girgis RE, Mathai SC, Zaiman AL, Houston-Harris T, et al. Right ventricular dysfunction in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Circ Heart Fail*. 2013 Sep 1;6(5):953-63. PubMed PMID: 23797369. Pubmed Central PMCID: 3815697.
45. Overbeek MJ, Lankhaar JW, Westerhof N, Voskuyl AE, Boonstra A, Bronzwaer JG, et al. Right ventricular contractility in systemic sclerosis-associated and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2008 Jun;31(6):1160-6. PubMed PMID: 18216049.
46. Spruijt OA, Bogaard HJ, Vonk-Noordegraaf A. Assessment of right ventricular responses to therapy in pulmonary hypertension. *Drug discovery today*. 2014 Aug;19(8):1246-50. PubMed PMID: 24637045.
47. Sanz J, Garcia-Alvarez A, Fernandez-Friera L, Nair A, Mirelis JG, Sawit ST, et al. Right ventriculo-arterial coupling in pulmonary hypertension: a magnetic resonance study. *Heart*. 2012 Feb;98(3):238-43. PubMed PMID: 21917658.
48. Rolf A, Rixe J, Kim WK, Borgel J, Mollmann H, Nef HM, et al. Right ventricular adaptation to pulmonary pressure load in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after successful pulmonary endarterectomy--a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014 Dec 05;16:96. PubMed PMID: 25475583. Pubmed Central PMCID: PMC4256924.
49. Association AH. Classes of Heart Failure 2011. Available from: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp.

50. Rosenkranz S, Preston IR. Right heart catheterisation: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension. *European respiratory review* : an official journal of the European Respiratory Society. 2015 Dec;24(138):642-52. PubMed PMID: 26621978.

51. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Davies C, Hill C, Wild JM, et al. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J*. 2012 Apr;39(4):945-55. PubMed PMID: 21885399. eng.

52. Sitbon O, Humbert M, Jais X, loos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005 Jun 14;111(23):3105-11. PubMed PMID: 15939821.

53. Hemnes AR, Zhao M, West J, Newman JH, Rich S, Archer SL, et al. Critical Genomic Networks and Vasoreactive Variants in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Aug 15;194(4):464-75. PubMed PMID: 26926454. Pubmed Central PMCID: PMC5003329. Epub 2016/03/02.

54. Nie L, Li J, Zhang S, Dong Y, Xu M, Yan M, et al. Correlation between right ventricular-pulmonary artery coupling and the prognosis of patients with pulmonary arterial hypertension. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Oct;98(40):e17369. PubMed PMID: 31577738. Pubmed Central PMCID: 6783205.

55. Fernandes CJC, Piloto B, Castro M, Gavilanes Oleas F, Alves JL, Jr., Lopes Prada LF, et al. Survival of patients with schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J*. 2018 Jun;51(6). PubMed PMID: 29622571.

56. Breda AP, Pereira de Albuquerque AL, Jardim C, Morinaga LK, Suesada MM, Fernandes CJ, et al. Skeletal muscle abnormalities in

pulmonary arterial hypertension. PLoS One. 2014;9(12):e114101. PubMed PMID: 25460348. Pubmed Central PMCID: 4251923.

57. Burkhoff D, Sagawa K. Ventricular efficiency predicted by an analytical model. Am J Physiol. 1986 Jun;250(6 Pt 2):R1021-7. PubMed PMID: 3717375. Epub 1986/06/01.

58. Axell RG, Messer SJ, White PA, McCabe C, Priest A, Statopoulou T, et al. Ventriculo-arterial coupling detects occult RV dysfunction in chronic thromboembolic pulmonary vascular disease. Physiological reports. 2017 Apr;5(7). PubMed PMID: 28373412. Pubmed Central PMCID: 5392517.