

JULIANA BARBOSA SOBRAL

**Avaliação do *strain* como ferramenta diagnóstica para
hipertensão pulmonar na histiocitose pulmonar de células de
Langerhans**

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Dr. Caio Julio Cesar Fernandes

Coorientadora: Dra. Ana Clara Tude
Rodrigues

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

Sobral, Juliana Barbosa
Avaliação do strain como ferramenta diagnóstica
para hipertensão pulmonar na histiocitose pulmonar
de células de Langerhans / Juliana Barbosa Sobral. -
- São Paulo, 2019.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Pneumologia.
Orientador: Caio Julio Cesar Fernandes.
Coorientadora: Ana Clara Tude Rodrigues.

Descritores: 1.Strain de ventrículo direito
2.Hipertensão pulmonar/complicações 3.Histiocitose
de células Langerhans 4.Ultrassonografia/métodos
5.Cateterismo cardíaco

USP/FM/DBD-507/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

A Leo, Pedro e Rafa.

Agradecimentos

A Deus, que vem me guiando e colocando pessoas maravilhosas ao longo da vida, para que eu possa trilhar com serenidade o meu caminho.

Ao meu esposo Leonidas, o meu Leo, pela parceria e companheirismo indescritíveis nos últimos 10 anos. Sem dúvida não teria sequer iniciado esse trabalho, se não fosse seu estímulo; e não o teria finalizado, se não fosse seu apoio. Trabalho muitas vezes realizado a quatro mãos. Obrigada por me permitir realizar meus sonhos mais bonitos. Essa tese é tão sua quanto minha. Amo você.

Aos meus pequenos amores Pedro e Rafael, por fazer tudo valer a pena, A alegria e a inocência de vocês sempre serviram como estímulo para seguir adiante e buscar o melhor de mim. A vocês, meu eterno amor.

À minha mãe Jussara, que sempre me proporcionou um exemplo de mulher batalhadora, correta, à frente do seu tempo. Obrigada por ser porto seguro e fortaleza.

À minha irmã Cristiane, pelo apoio e torcida, mesmo à distância. As nossas diferenças nos complementam e nos tornam mais fortes.

À minha avó Theresinha e à minha tia-avó Vandyra, por tanto carinho e pelas orações diárias e nos momentos mais difíceis.

A Micheline, Sérgio e Bárbara por serem exemplo de família e serem tão presentes na nossa. Obrigada pelo carinho e torcida de sempre.

Ao Frederico, o Fred, por ter me acolhido como filha.

A minha sogra Fátima, os cunhados Livia e Fabrício e a “vó” Margarida, que fazem parte da família do coração que ganhei ao longo da vida.

A meu sogro Leonidas, Adriana, Lia e Lara, pelo carinho e acolhimento que nunca faltam no nosso convívio.

Ao Dr Caio Júlio César Fernandes, orientador que acreditou desde o início em mim e no projeto. Obrigada pelos ensinamentos e pela paciência.

Ao professor Dr Rogério de Souza, por todo o seu carinho, seus ensinamentos e sua disponibilidade. Exemplo de pessoa, amigo, professor, médico e líder. Toda a minha admiração e respeito.

À Dra Ana Clara Tude, coorientadora. Obrigada por fazer parte do projeto e acreditar em mim.

À Dra Gabriela Leal, por ser incansável na arte de ensinar e produzir ciência.

À professora Dra Ludhmila Hajjar, pelos ensinamentos e incentivo constantes.

Aos Drs Bruno Baldi e Gláucia Itamaro, por me permitirem fazer parte de um projeto maior. Obrigada pela parceria que deu certo.

Aos amigos de tanto tempo: Lara, Raquel, Suzane, Guido e Lauro. Obrigada pelo vínculo que não tem tempo ou distância que apaguem.

À Francisca, a nossa querida Fran, mais que uma amiga, uma irmã. Obrigada por toda a ajuda de sempre e por ser aconchego em nossas vidas.

À Cecília, amiga que São Paulo me deu de forma tão generosa. Obrigada pela ajuda e convívio diários, pela paciência, pela parceria, pelas risadas, pelo ombro.

Às amigas “incomuns”: Susi, Fran, Gláucia, Sâmia, Priscila, Jupi, Mari, Carol Salim, Carol Nappi e Evelise. Obrigada por serem parte da nossa família paulistana.

À Veruska, pelo cuidado, apoio e amizade.

Aos amigos da pneumologia, e em especial do grupo de circulação pulmonar, do Instituto do Coração (Incor) da Universidade de São Paulo (USP), por terem me acolhido de forma tão generosa.

Aos amigos da ecocardiografia do Instituto de Radiologia (Inrad) da USP, em especial no nome do Dr José Lázaro de Andrade, pelos ensinamentos e por terem me permitido realizar o trabalho nas dependências do Instituto.

À funcionária Mariza do Inrad, pelo carinho e pela ajuda com os pacientes da pesquisa.

Aos amigos da ecocardiografia e da cardiologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp) da USP pelo convívio agradável e pela parceria.

Aos amigos da ecocardiografia do Incor USP, em especial no nome do Dr Wilson Mathias, pelo recente convívio e por já tanto aprendido.

Aos amigos da ecocardiografia do Hospital Sírio Libanês, pela torcida e incentivo.

Aos amigos do pronto socorro do Icesp, CAIO, pela parceria e torcida.

Aos professores e amigos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará e do Hospital Geral de Fortaleza por terem sido a base da minha formação, em especial ao Dr Álvaro Leite, professor brilhante e querido, que me acompanhou na iniciação científica e deixou marcas indeléveis.

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

Muito obrigada!

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 |
| 1.2 O papel do ecocardiograma na avaliação da HP | 8 |
| 1.3 Estratificação de risco na hipertensão arterial pulmonar..... | 19 |
| 1.4 Histiocitose pulmonar de células de Langerhans | 21 |
| 2 Hipótese do estudo | 24 |
| 3 Objetivos | 26 |
| 3.1 Primário | 27 |
| 3.2 Secundários..... | 27 |
| 4 Métodos | 28 |
| 4.1 População..... | 29 |
| 4.2 Amostra | 26 |
| 4.3 Critérios de inclusão | 29 |
| 4.4 Critérios de exclusão | 29 |
| 4.5 Comitê de ética..... | 30 |
| 4.6 Desenho do estudo | 30 |
| 4.7 Análise estatística..... | 36 |
| 5 Resultados | 38 |
| 6 Discussão | 57 |
| 7 Conclusões | 66 |
| 8 Referências bibliográficas | 68 |
| 9 Anexos | 75 |

Lista de abreviaturas e siglas:

2DST: *speckle tracking* bidimensional

AD: átrio direito

BNP: peptídeo natriurético do tipo B

CAAE: certificado de aprovação de apreciação ética

CATE D: cateterismo de câmaras cardíacas direitas

CCI: coeficiente de correlação interclasses

CI: capacidade inspiratória

CVF: capacidade vital forçada

CVL: capacidade vital lenta

DC: débito cardíaco

DLCO: (do inglês) teste de difusão de monóxido de carbono

DP: desvio-padrão

ECG: eletrocardiograma

FAC: mudança de área fracional

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FMUSP: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HAP: Hipertensão arterial pulmonar

HC: Hospital das Clínicas

HCL: histiocitose de células de Langerhans

HPCL: histiocitose pulmonar de células de Langerhans

HP: hipertensão pulmonar

METs: unidades metabólicas

NT-pro-BNP: (do inglês) N-terminal peptídeo natriurético do tipo B

Onda S': velocidade de pico sistólico do anel tricuspídeo da parede lateral do ventrículo direito pelo *Doppler* tecidual

PAD: pressão de átrio direito

PAPm: pressão média de artéria pulmonar

PFP: prova de função pulmonar

PL: parede livre

POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar

PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar

RNM: ressonância nuclear magnética

RVP: resistência vascular pulmonar

SC: superfície corporal

TAC: tempo de aceleração do fluxo pulmonar

TCAR: tomografia de tórax de alta resolução

TAPSE: (do inglês) excursão sistólica do anel tricuspídeo lateral

TECP: teste de exercício cardiopulmonar incremental em esteira

UW: Unidades Wood

VCI: veia cava inferior

VD: ventrículo direito

VE: ventrículo esquerdo

VEF1: volume expiratório forçado no primeiro minuto

VO2: consumo de oxigênio

FIGURAS

| | | |
|--------------------|---|----|
| Figura 1 - | Coração e vasos da base | 9 |
| Figura 2 - | Variáveis comumente utilizadas para a avaliação do ventrículo direito em pacientes com hipertensão pulmonar..... | 11 |
| Figura 3 - | Estágios do desmembramento manual ventricular em uma banda miocárdica única | 15 |
| Figura 4 - | Exemplos de alguns modelos de organização das fibras miocárdicas..... | 15 |
| Figura 5 - | Imagem com <i>speckle tracking</i> do <i>strain</i> do ventrículo direito de um paciente com função de VD normal e com disfunção importante do VD | 18 |
| Figura 6 - | Distribuição dos pacientes quanto a valores ecocardiográficos, DLCO, indicações de CATE D e classificação de HP..... | 44 |
| Figura 7 - | Gráficos de correlação do <i>strain</i> global com valores ecocardiográficos em pacientes com diagnóstico de HP | 49 |
| Figura 8 - | Gráficos de correlação do <i>strain</i> de parede livre do VD com valores ecocardiográficos em pacientes com diagnóstico de HP | 50 |
| Figura 9 - | Gráficos de correlação do <i>strain</i> global com TC6m, VE/VCO ₂ , BNP e DLCO em pacientes com diagnóstico de HP | 51 |
| Figura 10 - | Gráficos de correlação do <i>strain</i> de parede livre com TC6m, VE/VCO ₂ , BNP e DLCO em pacientes com diagnóstico de HP | 52 |
| Figura 11 - | Gráficos de correlação do <i>strain</i> global de VD com PAD, PAPm, DC e RVP em pacientes com diagnóstico de HP..... | 53 |
| Figura 12 - | Gráficos de correlação do <i>strain</i> de parede livre do VD com PAD, PAPm, DC e RVP em pacientes com diagnóstico de HP | 54 |
| Figura 13 - | Curvas de sobrevida baseadas no <i>strain</i> global do VD | 55 |

Figura 14 - Curvas de sobrevida baseadas no *strain* de parede livre do VD 56

TABELAS

| | | |
|--------------------|---|----|
| Tabela 1 - | Classificação da hipertensão pulmonar conforme o sexto simpósio mundial de hipertensão pulmonar, ocorrido em Nice, França, 2018 | 5 |
| Tabela 2 - | Probabilidade de HP ao ecocardiograma em pacientes sintomáticos com suspeita de hipertensão pulmonar | 12 |
| Tabela 3 - | Sinais ecocardiográficos sugestivos de HP usados para avaliar a probabilidade de HP em adição à medida da velocidade de refluxo da tricúspide | 13 |
| Tabela 4 - | Dados demográficos e laboratoriais dos pacientes com HPCL | 39 |
| Tabela 5 - | Dados de função pulmonar dos pacientes com HPCL | 40 |
| Tabela 6 - | Dados do teste cardiopulmonar de esforço e do teste de caminhada de 6 minutos dos pacientes com HPCL | 40 |
| Tabela 7 - | Variáveis do ecocardiograma dos pacientes com HPCL..... | 41 |
| Tabela 8 - | Variáveis do CATE D (n=18) nos pacientes com HPCL..... | 42 |
| Tabela 9 - | Variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e hemodinâmicas distribuídas nos grupos com e sem HP | 45 |
| Tabela 10 - | Variáveis ecocardiográficas distribuídas nos grupos com e sem HP | 46 |
| Tabela 11 - | Variáveis ecocardiográficas do VD pela técnica 2DST, distribuídas nos grupos com e sem HP (n=33) | 47 |

RESUMO

Sobral, JB. Avaliação do strain como ferramenta diagnóstica para hipertensão pulmonar na histiocitose pulmonar de células de Langerhans [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: Hipertensão pulmonar (HP) é uma complicação comum nas doenças pulmonares crônicas, inclusive na histiocitose pulmonar de células de Langerhans (HPCL), sendo associada a pior prognóstico. Desta forma, o adequado diagnóstico de HP deve ser realizado nessa população. O rastreamento de HP é feito através do ecocardiograma, no entanto, as medidas habituais têm valor preditivo baixo para esse diagnóstico em muitas doenças pulmonares. O *strain*, pela técnica do *speckle tracking* bidimensional (2DST), é uma promissora forma de quantificação da deformação miocárdica ventricular direita e pode correlacionar-se às medidas hemodinâmicas. Não se sabe se o 2DST aumenta a capacidade de rastreamento de HP em pacientes com HPCL.

Objetivos: Avaliar a função sistólica ventricular direita através das medidas de *strain* 2DST, correlacioná-las aos valores hemodinâmicos, ecocardiográficos e funcionais e determinar a capacidade do *strain* em melhorar o diagnóstico de HP nos pacientes com HPCL.

Métodos: Estudo transversal, onde foram incluídos todos os pacientes acompanhados por HPCL em um único centro de referência para doenças pulmonares crônicas. Foram realizados avaliação clínica, ecocardiograma transtorácico bidimensional, *strain* do ventrículo direito pela técnica 2DST, teste de caminhada de 6 minutos, testes de função pulmonar e teste cardiopulmonar em todos os pacientes. Os pacientes com capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) menor que 40% do predito e/ou velocidade de regurgitação tricúspide (VRT) maior que 2,5 m/s e/ou sinais indiretos de HP ao ecocardiograma foram submetidos ao cateterismo de câmaras cardíacas direitas (CATE D) por suspeita de HP. O diagnóstico de HP foi confirmado pela presença de pressão arterial pulmonar média (PAPm) superior a 20 mmHg.

Resultados: Trinta e cinco pacientes foram incluídos (68% do sexo feminino, com média etária de 47 +- 11 anos). Ecocardiograma e 2DST foram realizados. A VRT foi 3,0 (2,4 – 3,2) m/s, a velocidade de pico sistólico (VPS) do *strain* longitudinal de parede livre do ventrículo direito (VD) foi de 23,8 (15,2-34,8) e a VPS do *strain* longitudinal global de VD foi de 22 (11,4 - 32,1). Dezoito pacientes foram submetidos a CATE D (2 por DLCO menor que 40% do predito, 9 por sinais de HP no ecocardiograma e 7 por ambos os critérios). A PAPm média foi de 32 +-12 mmHg. A prevalência de HP foi de 41% (IC95%= 24 – 59%), com o padrão pré-capilar presente em 85% dos casos. A VPS do *strain* longitudinal global do VD e de parede livre do VD tiveram significância estatística quando se comparou os grupos com e sem HP (parede livre: 19,1 +- 4,3 vs. 28,2 +- 4,9%, p< 0,001; global: 17,7 +-3,3 vs. 25,9+- 5,2, p< 0,001). Adicionar o *strain* global e de parede livre, pela técnica do 2DST, ao ecocardiograma convencional aumentou o diagnóstico de HP na população com HPCL em 6% dos casos. Diferenças na sobrevida não puderam ser preditas através dos dados do 2DST nesta população.

Conclusão: A avaliação

da função sistólica do VD através do *strain* longitudinal global e de parede livre pode ser útil como parâmetro adicional no rastreamento de HP nos pacientes com HPCL.

Descritores: *strain* do ventrículo direito, hipertensão pulmonar, histiocitose pulmonar de células de Langerhans, ecocardiograma, *speckle tracking*, cateterismo de câmaras cardíacas direitas

ABSTRACT

Sobral, JB. *Right ventricular longitudinal speckle tracking strain as a diagnostic tool for pulmonary hypertension in patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introduction: Pulmonary hypertension (PH) is a common complication of chronic lung diseases, including pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH). The presence of PH impacts negatively in the PLCH patient survival. Therefore, proper PH diagnosis should be made in this population. Overall PH screening is made by echocardiogram, however current echocardiographic measures have poor predictive value for this diagnosis in many pulmonary diseases. Speckle tracking two-dimensional based strain (2DST) is an emerging quantitative of right ventricular deformation and could correlate with right heart catheterization (RHC) measures. It is not known if 2DST increases the echocardiogram capacity of screening PH in PLCH patients. **Objectives:** To evaluate right ventricular (RV) systolic function with 2DST measures, to correlate them to invasive hemodynamic, echocardiographic and functional values and to determine their ability in the diagnosis and prognosis of PH in PLCH patients. **Methods:** It was a cross-sectional study, including all patients with confirmed PLCH at a single, national reference center for chronic lung disease. Clinical evaluation, transthoracic echocardiography, right ventricular 2DST, six-minute walk test, pulmonary function tests and incremental treadmill cardiopulmonary exercise test (CPET) were performed at all patients. If the patient presented carbon monoxide diffusion capacity (DLCO) lower than 40% of predicted and/or transthoracic echocardiogram with tricuspid regurgitation velocity (TRV) greater than 2.5 m/s and/or indirect PH signs, PH was suspected and the patient was submitted to RHC. PH diagnosis was confirmed on the presence of a mean pulmonary artery pressure (mPAP) higher than 20 mmHg. **Results:** Thirty-five patients were included (68% were women, with 47 ± 11 years old). Echocardiogram and 2DST were performed. TRV was 3.0 (2.4 – 3.2) m/s, peak systolic longitudinal strain (PSLS) on RV free wall was 23,8 (15,2-34,8) and on RV global wall was 22 (11,4-32,1). Eighteen patients underwent RHC (2 for DLCO lower than 40%, 9 for PH signs at conventional echocardiogram and 7 for both criteria). Mean mPAP was 32 ± 12 mmHg. The prevalence of PH was 41% (CI95% = 24 - 59%), with pre-capillary pattern in 85% of cases. PSLS RV free wall and PSLS RV global wall were significantly impaired in PH patients compared with non-PH patients (PSLS RV free wall: $19,1 \pm 4,3$ vs. $28,2 \pm 4,9\%$, $p < 0,001$; PSLS RV global wall: $17,7 \pm 3,3$ vs. $25,9 \pm 5,2$, $p < 0,001$). Adding the 2DST to conventional echocardiogram increased the PH diagnosis in the overall PLCH population in 6%. Differences in the outcome could not be predicted in the PH population by the 2DST data. **Conclusion:** Evaluating RV systolic function with 2DST strain global and free-wall could be useful as an additional echocardiographic parameter for screening PH in PLCH patients.

Descriptors: right ventricular strain, pulmonary hypertension, Langerhans cell histiocytosis, echocardiogram, speckle tracking, right heart catheterization

1. INTRODUÇÃO

1. Introdução

1.1 Hipertensão pulmonar

1.1.1 Visão geral

A Hipertensão Pulmonar (HP) é uma doença que acomete a circulação pulmonar e as câmaras cardíacas direitas. É uma condição progressiva, incurável e que, com o passar do tempo, pode evoluir para insuficiência ventricular direita e eventualmente morte (1). Quando um fator causal para a patologia não é identificado, classifica-se a HP como sendo idiopática (2), onde o tecido básico acometido é o endotélio vascular pulmonar. No entanto, uma série de outras doenças sistêmicas bastante prevalentes também pode cursar com HP, tais como doenças do coração esquerdo, doenças pulmonares crônicas, colagenoses e esquistossomose, entre outras. Nestas situações, a presença de HP determina por si só uma piora do prognóstico do paciente (3-6). Tal fato já demonstra a relevância da identificação precoce desta condição, o que eventualmente poderia determinar, quando indicada, uma abordagem terapêutica específica para HP, além do tratamento da patologia que causou a doença.

Dados epidemiológicos recentes ressaltam a relevância da HP, seja ela idiopática (primária) ou secundária, no contexto mundial. Apesar de ser considerada uma doença rara - pela definição europeia, doença rara consiste em uma condição com uma prevalência menor do que 1 a cada 2000 habitantes (7) - estimativas de 2015 sugerem que a prevalência de hipertensão pulmonar

seja atualmente de cerca de 1% da população mundial, atingindo entre 2 e 5 milhões de pessoas. Essa prevalência pode chegar a 10% nos indivíduos com idade superior a 65 anos (5).

1.1.2 Definição

Hemodinamicamente, define-se hipertensão pulmonar quando, através de medidas invasivas, identifica-se a pressão média de artéria pulmonar (PAPm) com valor superior a 20 mmHg, no repouso (8). Além de diagnóstico e definição da doença, a medida hemodinâmica invasiva também permite a classificação da HP de acordo com o território vascular pulmonar acometido: quando a pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) é menor ou igual a 15 mmHg, considera-se que o território vascular pulmonar é o acometido, e define-se a HP como pré-capilar. Quando a POAP é superior a 15 mmHg, acredita-se que a elevação da pressão de artéria pulmonar ocorre por um mecanismo puramente hidrostático, secundariamente à elevação das pressões de câmaras cardíacas esquerdas, e denomina-se esta HP de pós-capilar (5). Desde o Simpósio Mundial de HP em 2003, a HP pré-capilar do grupo I, hipertensão arterial pulmonar (HAP), tem como critério diagnóstico associado a RVP maior ou igual a 3 unidades Wood (UW). O valor de 3 é arbitrário e conservador. Alguns dados recentes sugerem que a RVP acima de 2 já pode ser considerada anormal (8). Um estudo de 2018 relata que entre pacientes diagnosticados com HP (PAPm > 20 mmHg), a mortalidade teve um aumento contínuo a partir da RVP maior que 2 UW (9).

A HP engloba um grupo de entidades clínicas graves, onde a perda e o remodelamento do leito vascular pulmonar são responsáveis pelo aumento da pressão arterial pulmonar e da resistência vascular pulmonar (RVP), resultando em progressiva falência cardíaca direita. O remodelamento vascular na HP é resultado do acúmulo de diferentes tipos de células vasculares na parede da artéria pulmonar, além da perda de artérias pré-capilares e de reação inflamatória exagerada, com conseqüente infiltração perivascular (10).

1.1.3 Classificação

Considerando-se as características fisiopatológicas, hemodinâmicas e de estratégias terapêuticas da HP, as sociedades européias de cardiologia e respiratória (*European Society of Cardiology – ESC e European Respiratory Society – ERS*) recomendam uma classificação, feita em 5 grupos, cada um deles com características específicas (ver figura 1) (8, 11, 12). São eles: hipertensão arterial pulmonar (Grupo 1); HP secundária a doenças cardíacas esquerdas (Grupo 2); HP secundária à doença pulmonar crônica e/ou hipoxemia (Grupo 3); HP tromboembólica crônica (Grupo 4) e HP secundária a mecanismos multifatoriais e/ou fisiológicos ainda não completamente elucidados (Grupo 5).

Tabela 1. Classificação da hipertensão pulmonar conforme o último simpósio mundial de Nice 2018 – adaptado de Simonneau *et al* (8).

| Classificação da hipertensão pulmonar | |
|--|---|
| 1. | Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) <ul style="list-style-type: none"> 1.1 HAP idiopática 1.2 HAP hereditária 1.3 Induzida por drogas ou toxinas 1.4 Associada a: <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 4.1 Hipertensão pulmonar por tromboembolismo pulmonar crônico 4.2 Outras obstruções de artéria pulmonar |
| 5. | Hipertensão pulmonar por mecanismos multifatoriais e/ou desconhecidos <ul style="list-style-type: none"> 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

1.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico de HP passa por uma série de etapas. Inicialmente a suspeita clínica inclui sintomas que não são específicos: dispnéia, fadiga, fraqueza, dor no peito, síncope e menos frequentemente tosse. Insuficiência cardíaca direita (edema, ascite, distensão abdominal) ocorre mais tardiamente na doença mais avançada. Além da anamnese, alguns achados do exame físico podem sugerir HP e disfunção ventricular direita, como: aumento do componente P2 da segunda bulha cardíaca, aumento do ventrículo direito, distensão venosa jugular, refluxo hepatojugular, ascite, hepatomegalia, esplenomegalia, sopro de regurgitação tricúspide e/ou pulmonar, terceira bulha cardíaca. Sintomas de doenças comumente associadas a HP também podem sugerir o diagnóstico (13).

Do ponto de vista laboratorial, elevações nos níveis do peptídeo natriurético do tipo B (sigla do inglês, BNP) e do N-terminal peptídeo natriurético do tipo B (sigla do inglês, NT-pro-BNP) são associadas à sobrecarga ventricular direita e são preditoras de pior prognóstico. (13)

O eletrocardiograma (ECG) pode mostrar alterações como aumento da amplitude da onda P (> 2,5 mm na derivação DII), sinais de hipertrofia do ventrículo direito, desvio para a direita do eixo do QRS, bloqueio de ramo direito e alterações de repolarização. Mais de 13% dos pacientes com diagnóstico confirmado de HP ao cateterismo direito (CATE D) podem apresentar-se inicialmente com ECG normal. (14)

A radiografia de tórax pode dar pistas ao revelar aumento hilar que pode corresponder a dilatação da artéria pulmonar e cardiomegalia. (14)

No arsenal diagnóstico da HP, a avaliação da função pulmonar se faz necessária e deve incluir a prova de função pulmonar (PFP) e a capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono (sigla do inglês, DLCO). Na maioria dos pacientes com HP, há um componente restritivo leve (13). A DLCO avalia a transferência de gases através da membrana alveolocapilar e encontra-se reduzida em diversos casos: por espessamento da membrana (doenças pulmonares intersticiais), redução da sua área de superfície (doença pulmonar obstrutiva crônica) ou acometimento circulatório por redução do fluxo sanguíneo no capilar pulmonar (hipertensão pulmonar) (12, 15).

O ecocardiograma transtorácico permanece o mais importante exame de triagem não invasivo, e o cateterismo de câmaras cardíacas direitas permanece como exame mandatório para o estabelecimento do diagnóstico de HP (13). De fato, o CATE D é a estratégia diagnóstica definitiva para confirmação de hipertensão arterial pulmonar, a qual é caracterizada pela presença de PAOP menor que 15 mmHg, associada a pressão média de artéria pulmonar (PAPm) maior ou igual a 20 mmHg, no repouso, e resistência vascular pulmonar maior que 3 unidades Wood (8). Além disso, o CATE D fornece informações sobre o grau de acometimento hemodinâmico, avalia respostas de terapias para HP, estabelece prognóstico e auxilia na tomada de decisões clínicas e manejo da HP (11, 12, 16, 17). Débito cardíaco, saturação venosa mista de oxigênio, pressão de átrio direito e pressão ventricular direita são medidas

complementares que o CATE D pode oferecer para melhor entendimento hemodinâmico dos pacientes com HP (12, 17).

Apesar de a avaliação hemodinâmica ser fundamental para a confirmação diagnóstica de HP, ela não pode e não deve ser realizada de forma indiscriminada, quando da suspeita clínica da patologia. A taxa de complicação deste tipo de procedimento diagnóstico em pacientes com HP pode chegar a 1,7% (18). As complicações descritas incluem: hematoma em sítios de punção, pneumotórax, arritmias, síncope vasovagais, hipotensão e hemorragia pulmonar (18). Em 2006 Hoeper *et al.* publicaram um grande estudo combinado prospectivo e retrospectivo, incluindo 7218 pacientes submetidos a CATE D. Foi relatada uma taxa de mortalidade associada ao procedimento de 0,05% (4 eventos fatais) (18). Desta forma, a primeira ferramenta diagnóstica a ser realizada quando da suspeita clínica de HP, ou para o seu rastreamento, é o ecocardiograma; ferramenta barata, não invasiva e capaz de fornecer informações diagnósticas e prognósticas.

1.2 O papel do ecocardiograma na avaliação da HP

1.2.1 Ecocardiografia tradicional

O valor da avaliação da função ventricular direita vem sendo reconhecido como de fundamental importância em variadas situações clínicas (19). No entanto, a ecocardiografia envolvendo o ventrículo direito (VD) ainda não é um assunto padronizado. Tal fato é atribuído em parte à grande atenção destinada à avaliação do ventrículo esquerdo (VE), à complexa anatomia do VD, à sua

parede ventricular fina e à escassez de estudos mostrando valores de referência para avaliação desta câmara (19, 20).

O VD envolve o VE e tem o formato piramidal. Possui três regiões anatômicas distintas que conferem a funcionalidade dos diferentes segmentos: a via de entrada, o corpo ventricular e a via de saída. Essa cavidade difere do VE por possuir: posicionamento mais apical da valva tricúspide em relação ao posicionamento da valva mitral à esquerda, banda moderadora, três ou mais músculos papilares, uma valva atrioventricular com três cúspides e trabeculações mais grossas. Ainda apresenta parede mais delgada e cerca de 1/5 da massa ventricular esquerda (19, 20). Figura 1.

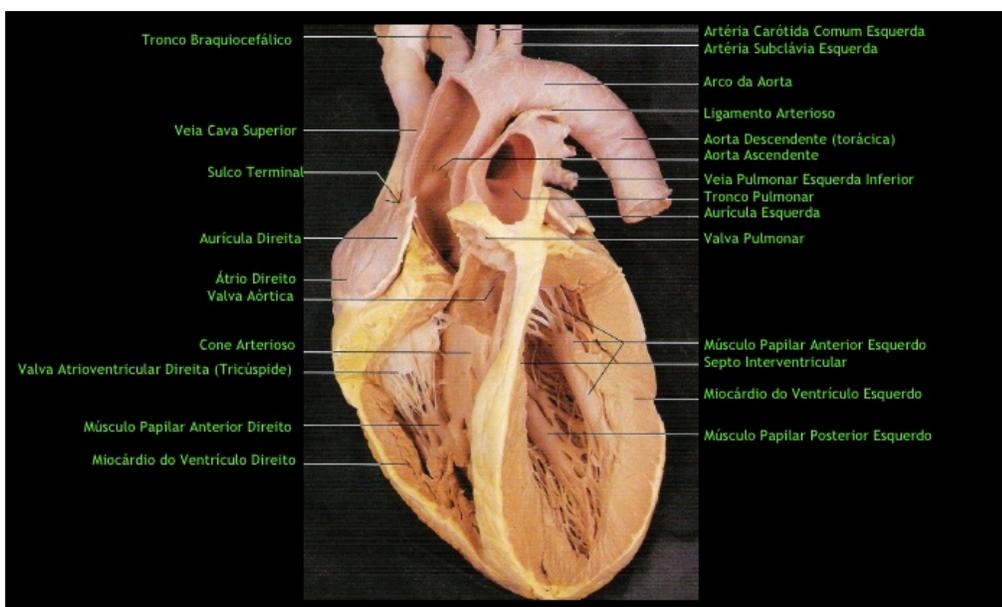


Figura 1: Coração e vasos da base. (11) Adaptada de Atlas fotográfico de anatomia sistêmica e regional Rohen / Yokoshi / Lutjen – 8ª edição (21).

A função ventricular direita é um importante preditor de morbimortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca e HP. Com sua parede fina acostumada a baixas pressões e baixa resistência da vasculatura pulmonar, o VD inicialmente aumenta em tamanho e hipertrofia sua parede para suportar a elevada resistência vascular pulmonar. Pacientes com doença vascular pulmonar sustentada ou HP secundária inicialmente desenvolvem hipertrofia do VD, com normalização do seu volume, mas eventualmente observam-se dilatação progressiva da câmara e deteriorização de suas funções sistólica e diastólica (22).

Os parâmetros tradicionais que devem ser avaliados na ecocardiografia direita são: dimensões atrial e ventricular, função sistólica: mudança de área fracional do VD (sigla do inglês: FAC), velocidade de pico sistólica do anel tricuspídeo da parede lateral do VD pelo *Doppler* tecidual (onda S') e distância da excursão sistólica do anel tricuspídeo lateral (sigla do inglês: TAPSE). Deve-se incluir também a estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) com base na velocidade de regurgitação tricúspide (VRT) e na estimativa de pressão no átrio direito (PAD), através das medidas da veia cava inferior (VCI) e sua colapsabilidade inspiratória (20). Outros parâmetros como o aspecto do septo interventricular na sístole e na diástole podem inferir sobrecarga ventricular direita. Septo interventricular retificado (assumindo o formato da letra D) ou abaulado para a esquerda sugere sobregarga volumétrica e/ou pressórica em câmaras cardíacas direitas (20). Ver figura 2. Na prática diária é comum observar a avaliação apenas da estimativa da PSAP, ou no máximo da VRT. A

avaliação isolada desses parâmetros é bastante sujeita a críticas, especialmente em pacientes com doença parenquimatosa pulmonar, cujas janelas acústicas costumam ser de mais difícil aquisição. A análise conjunta desses parâmetros enriquece a avaliação da função ventricular direita, sendo complementares, tendo em vista a geometria difícil da cavidade.

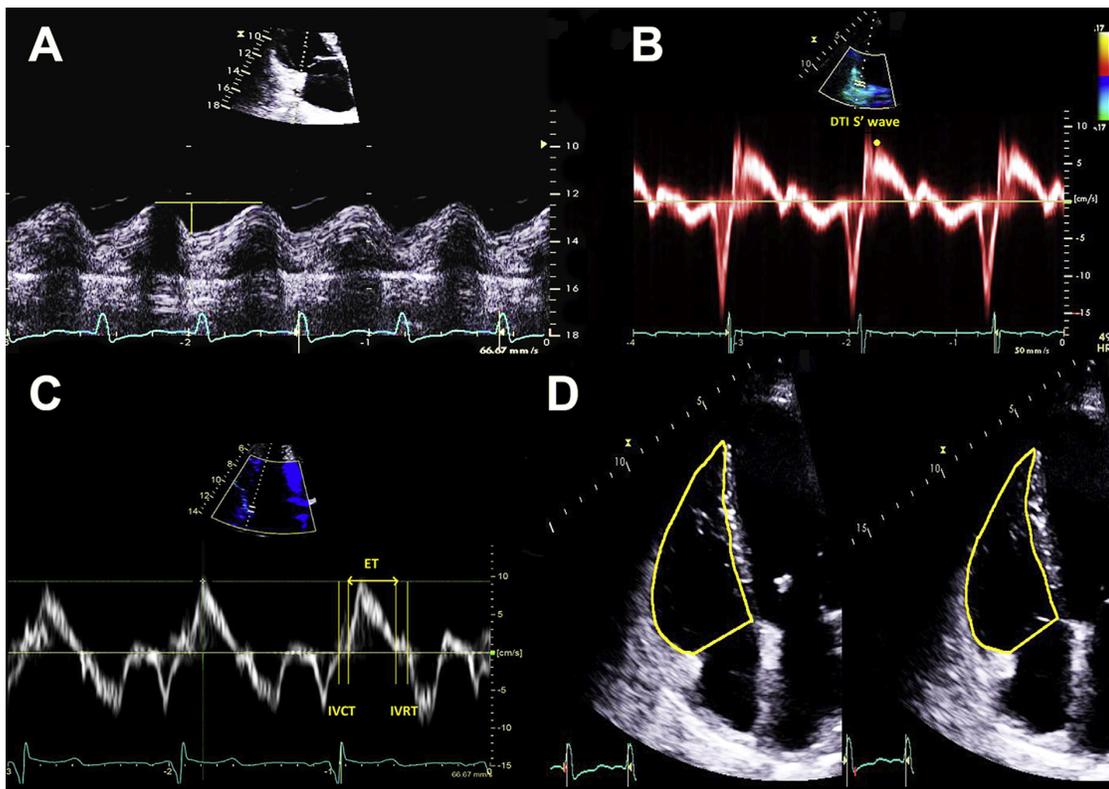


Figura 2: Variáveis comumente utilizadas para a avaliação do ventrículo direito em pacientes com hipertensão pulmonar (23). A: Distância da excursão sistólica do anel tricúspideo (TAPSE), B: Onda S' pelo *Doppler* tecidual, C: Índice de performance miocárdica (IPM), D: Mudança da área fracional (FAC).

Estimativas de pressões derivadas do *Doppler* podem não ser acuradas em determinados pacientes. Em pacientes com insuficiência tricúspide importante, a VRT pode ser superestimada e não pode ser utilizada para excluir HP. VRT subestimada também pode ocorrer, como no caso de disfunção

ventricular direita. Estimativas de PSAP baseadas apenas no *Doppler* ecocardiográfico transtorácico podem não ser muito adequadas para diagnóstico em HP discreta e assintomática. (12) As taxas de detecção da VRT através do *Doppler* em fluxo da valva tricúspide são variáveis. Berger *et al*, em estudo de 1985, conseguem quantificar a estimativa de PSAP pelo ecocardiograma em apenas 59% dos pacientes. (24) Já em artigo de revisão de 2004, Barst *et al*. relatam que entre 39 e 86% dos refluxos tricuspídeos podem ser quantificados, com um taxa de 74% nos casos de examinadores experientes. (25)

As diretrizes europeias de 2015 sugerem uma graduação de probabilidade de HP baseada na VRT ao repouso e na presença adicional de variáveis pré-estabelecidas. Tabelas 1 e 2.

Tabela 2: Probabilidade de HP ao ecocardiograma em pacientes sintomáticos com suspeita de hipertensão pulmonar (HP). Modificada da Diretriz Europeia para diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar, 2015 (12).

| <u>Probabilidade ecocardiográfica de hipertensão pulmonar (HP)</u> | <u>Velocidade de regurgitação tricúspide (m/s) (VRT)</u> | <u>Outros sinais ecocardiográficos de HP</u> |
|--|--|--|
| Baixa | ≤ 2,8 ou não mensurável | Não |
| Intermediária | ≤ 2,8 ou não mensurável 2,9 – 3,4 | Sim |
| | | Não |
| Alta | 2,9 – 3,4 | Sim |
| | > 3,4 | Não requeridos |

Tabela 3: Sinais ecocardiográficos sugestivos de HP usados para avaliar a probabilidade de HP em adição à medida da velocidade de refluxo da tricúspide (VRT) (Tabela 2). Modificada da Diretriz Européia para diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar, 2015 (12). VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; VCI: veia cava inferior; AD: átrio direito; AP: artéria pulmonar.

| <u>Ventrículos</u> | <u>Artéria Pulmonar</u> | <u>Veia Cava Inferior e Átrio Direito</u> |
|--|---|--|
| <p>Razão diâmetro basal VD/ VE > 1,0</p> <p>Septo interventricular paradoxal (Índice de excentricidade > 1,1 em sístole e / ou diástole)</p> | <p>Tempo de aceleração do fluxo da via de saída do VD < 105ms e / ou entalhe mesossistólico da onda de fluxo pulmonar</p> <p>Velocidade de regurgitação pulmonar diastólica precoce > 2,2m/s</p> <p>Diâmetro da AP > 25 mm</p> | <p>Diâmetro da VCI >21 mm com redução < 50% na inspiração profunda ou <20% na inspiração não forçada</p> <p>Área do AD (final da sístole) > 18cm²</p> |

Sitbon O *et al.* em 2008, Parent F *et al.* em 2011 e Fonseca GH *et al.* em 2012 utilizaram VRT maior ou igual a 2,5 m/s para indicação de investigação de HP com cateterismo de câmaras cardíacas direitas, aumentando assim a sensibilidade na detecção de HP pelo ecocardiograma. (26-28)

1.2.2 Estudo da deformação miocárdica

O estudo da deformação miocárdica (do inglês, *strain*), através da técnica do *speckle tracking* bidimensional (2DST) na ecocardiografia, surgiu mais recentemente como forma de aprimorar a avaliação da função ventricular sistólica e diastólica.

Para entender o raciocínio por trás da técnica, voltamos a 1967, quando Torrent-Guasp descobriu a estrutura cardíaca helicoidal através de uma simples dissecação manual. Primeiramente, o coração em estudo foi desenrolado para identificação de uma espiral medioventricular que modificava as fibras transversas em uma orientação oblíqua, permitindo assim o aparecimento de uma banda muscular única, estendendo-se desde a artéria pulmonar até a aorta (29-31). Figura 3.

Desta forma, através de seu desenho arquitetônico, o coração consegue esvaziar-se e encher-se, deformando-se para otimização de sua eficiência mecânica. Isso é determinado por vetores de força gerados por sarcômeros em contração ativa. A espessura ventricular aumenta cerca de 50% com apenas aproximadamente 13% de encurtamento dos miócitos, desta forma, mudanças estruturais na deformação miocárdica criam o *strain* relativo à orientação das fibras, sendo este um ponto de importância fundamental no entendimento do mecanismo de funcionamento miocárdico (32). Figura 4.

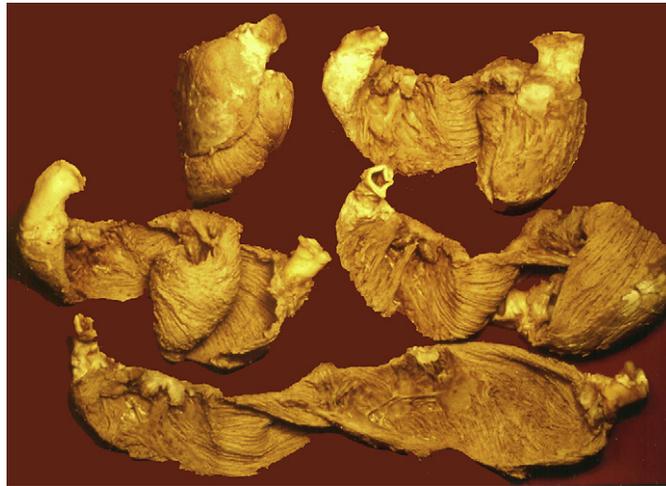


Figura 3: (31) Estágios do desmembramento manual ventricular em uma banda miocárdica única, que se estende desde a artéria pulmonar até a aorta.



Figura 4: (32) Exemplos de alguns modelos de organização das fibras miocárdicas. Figura adaptada.

As primeiras medidas do *strain* miocárdico foram adquiridas em meados da década de 80, através da ressonância nuclear magnética (RNM). Apenas na década de 90, as medidas do *strain* ecocardiográfico tornaram-se disponíveis através do pós-processamento de imagens pelo *Doppler* tecidual (33-35). Já no início do século 21, com a digitalização e o aumento do poder de armazenamento dos computadores, o *strain* 2D tornou-se acessível à prática

clínica (34, 36). Na era atual, as medidas de *strain* já são parte de diretrizes como complementares às medidas da ecocardiografia de rotina (34, 36).

O *strain* é definido como um percentual de mudança na deformação miocárdica, enquanto que seu derivado *strain rate*, representa a taxa de deformação miocárdica sobre o tempo. É um método ângulo-independente que mede a contratilidade global e regional do músculo cardíaco, através do uso de um padrão fixo de brilhos (os chamados *speckles*, do inglês), formando uma identidade única de cada ponto da parede miocárdica, como uma espécie de “impressão digital”. Esses pontos são seguidos, formando vetores de velocidade em cada ponto dos ventrículos e, desta forma, as curvas de deformação vão sendo construídas. (20)

As recentes aplicações das novas técnicas de deformação miocárdica do ventrículo direito têm permitido a detecção precoce de disfunções, incrementando o papel da ecocardiografia na prática diária. O *strain* 2D do VD está se mostrando uma promissora ferramenta na avaliação da função ventricular direita em vários cenários clínicos, incluindo tromboembolia pulmonar, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, cardiomiopatias e doença cardíaca valvar. (23)

Enquanto a deformação miocárdica do VE é descrita em 3 componentes ortogonais (longitudinal, circunferencial e radial), o *strain* longitudinal global do VD é obtido apenas através da janela apical de 4 câmaras e pode refletir a média entre a parede livre e os segmentos septais ou o *strain* da parede livre isolado. (34) É um método ângulo-independente, acurado e, a despeito das

outras medidas do VD (como TAPSE, onda S'), que acessam um ponto único, o *strain* pode acessar a movimentação e deformação de todo o endocárdio. (5, 37, 38) No VD, pode-se fazer medidas de *strain* tanto de parede livre (PL), como global (englobando PL e septo), sendo o primeiro o mais usado na prática e em pesquisa. O *strain* de parede livre é o mais utilizado porque considera-se que o uso do *strain* global do VD sofreria interferência da função ventricular esquerda, através do septo interventricular (39). Ainda não há consenso a respeito dos valores de referência para o *strain* de VD. Meta-análise recente sugeriu o valor de $-27\% \pm 2\%$, como variação normal. (40) Já as recomendações de 2015 do Jornal da Sociedade Americana de Ecocardiografia sugerem que valores do *strain* da parede livre do VD acima de -20% sejam considerados como anormais (ou abaixo de 20% em valores absolutos) (41). No entanto, os diferentes tipos de aparelho trazem *softwares* diferentes, com valores de referência particulares e diferenças quanto ao nível de mapeamento (endocárdico, epicárdico ou abrangendo toda a parede miocárdica). (34, 42)

Como limitações, além de janelas acústicas inadequadas, estudos experimentais e modelos matemáticos mostraram que a magnitude da deformação miocárdica é influenciada pela frequência cardíaca, pré e pós-carga. Com função sistólica preservada, estudos confirmaram que o *strain* pode aumentar com o aumento da pré-carga e da frequência cardíaca e pode reduzir com o efeito contrário dessas variáveis. (34, 42)

Em pacientes com hipertensão pulmonar, o *strain* longitudinal do VD é reduzido e mostra boa correlação com níveis de BNP, teste de caminhada de 6

minutos e parâmetros hemodinâmicos invasivos de desempenho ventricular direito. O 2DST do VD parece ser um importante preditor de desfechos nesse cenário, tais como eventos cardiovasculares e óbitos, com alta sensibilidade e especificidade, nessa população de pacientes (23).

Em estudo de 2016, Rice *at al.* demonstraram que o 2DST do VD teve correlação com a RVP e incrementou a identificação de HP em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (37, 38).

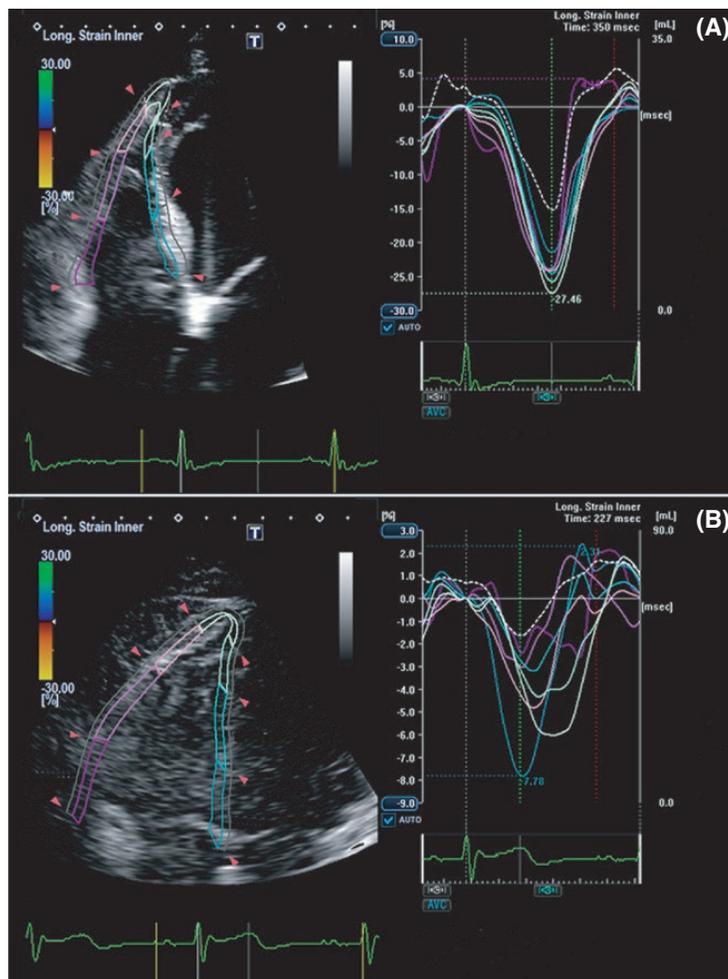


Figura 5: Imagem com *speckle tracking* do *strain* do ventrículo direito: (A) de um paciente com função de ventrículo direito normal e (B) com disfunção importante do ventrículo direito (43).

Outros estudos recentes também demonstraram a aplicabilidade do 2DST do VD tanto para avaliação prognóstica quanto para rastreamento e diagnóstico precoce de HP. (44-46) No entanto, a aplicabilidade desta estratégia ainda não foi estudada para populações de pacientes com HP associada a doenças parenquimatosas pulmonares. É possível que a aplicação do 2DST do VD potencialize o diagnóstico e prognóstico de HP nesta população?

1.3 Histiocitose de células de Langerhans

A histiocitose de células de Langerhans (HCL) ou Histiocitose X é uma doença sistêmica, caracterizada pela proliferação e infiltração de células dendríticas provenientes da medula óssea em órgãos como pele, pulmões, ossos, fígado, hipófise, linfonodos e tireóide (47-49). As células dendríticas, ou de Langerhans, tem como função básica a apresentação de antígenos para os linfócitos T, mediando portanto a resposta imune. No entanto, quando há uma proliferação desordenada destas, ocorre a histiocitose. (50)

A histiocitose de células de Langerhans na sua forma pulmonar (HPCL) é uma doença rara, que afeta principalmente adultos jovens, quase que exclusivamente com história de tabagismo atual ou prévio. (51) De acordo com dados japoneses, estima-se que a prevalência de HPCL seja de 0,07/100.000 em mulheres e 0,27/100.000 em homens (52). No entanto, essa prevalência é provavelmente subestimada porque em alguns casos esses pacientes são assintomáticos ou apresentam remissão espontânea da doença, além de os

achados histológicos serem inespecíficos nos estágios avançados da patologia (53). Outro fator para a prevalência ser subestimada é que muitos pacientes são diagnosticados equivocadamente como portadores de DPOC.

A HPCL em adultos é geralmente restrita aos pulmões. Manifestações extra-pulmonares podem ocorrer em 5-15% dos pacientes e incluem lesões ósseas, diabetes *insipidus* e lesões de pele. (54) A apresentação clínica da doença é variada, sendo muitas vezes assintomática. Os sintomas mais comuns são tosse e dispnéia. Sintomas constitucionais como hemoptise e dor torácica (55) podem ocorrer, porém com menor frequência. (55) No início da apresentação, a prova de função pulmonar (PFP) pode apresentar-se normal ou com discretas alterações obstrutivas e/ou restrivas. No entanto, a redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) é a alteração mais frequente e precoce, afetando entre 70 e 90% dos pacientes (53). Pode haver ainda distúrbio obstrutivo e/ou restritivo.

Exames de imagem, como a radiografia de tórax, revelam opacidades nodulares ou reticulonodulares bilaterais simétricos, predominantemente nos lobos superiores. (47) A tomografia de tórax de alta resolução (TCAR) em geral identifica lesões nodulares e císticas, com predomínio em lobos superiores e médio, tendendo a poupar seios costofrênicos. Em muitos casos, as lesões nodulares cavitam e podem coalescer; assim como podem reduzir e até mesmo desaparecer em caso de remissão. (56)

O tratamento básico consiste em interrupção do tabagismo. (37) Corticóides são frequentemente usados, com pouca evidência, como terapia de

primeira linha em pacientes com doença avançada. Alguns imunoterápicos, como a cladribina, têm obtido resposta promissora no que diz respeito à indução de remissão (57). Casos avançados podem evoluir com hipóxia grave, necessitando de oxigênio domiciliar e, eventualmente, transplante de pulmão (58).

1.4 Hipertensão pulmonar e histiocitose de células de Langerhans

Hipertensão pulmonar pré-capilar é uma complicação comum e grave nos pacientes com HPCL e doença pulmonar avançada (51). É mais grave em HPCL do que em outras doenças pulmonares, como fibrose pulmonar idiopática e doença pulmonar obstrutiva crônica, estando relacionada a um acometimento vascular pulmonar intrínseco, no qual a circulação pulmonar está envolvida, independentemente das lesões de parênquima pulmonar e vias aéreas, envolvendo arteríolas e vênulas e levando a variados graus de obstrução luminal, remodelamento vascular e inflamação. (6, 58)

No estudo de Dauriat *et al.*, HP, diagnosticada por cateterismo de câmaras cardíacas direitas, foi encontrada em 92% de 39 pacientes com HPCL e indicação de transplante pulmonar, sendo moderada a importante (PAPm > ou = 35 mmHg) em 72,5% dos casos, embora não ocorresse apenas em pacientes com HPCL em estágio terminal. (59)

A HPCL é classificada no grupo 5 da classificação de HP de Nice (2018), tendo etiologia multifatorial. Não é possível atribuir às alterações do parênquima pulmonar a existência de HP nessa população. Há alterações vasculares identificadas em áreas distantes das alterações parenquimatosas da HPCL

semelhantes às dos pacientes no grupo 1 de HP (58). Nesses casos de fisiopatologia complexa, a medida da DLCO pode acrescentar sensibilidade ao diagnóstico de HP. No estudo Detect, uma população de alto risco de hipertensão arterial pulmonar foi avaliada: pacientes com esclerose sistêmica. Estes pacientes foram submetidos a um cateterismo de câmaras cardíacas direitas, caso apresentassem DLCO menor que 60% do predito, e encontrou média de DLCO de 43,3% do predito em pacientes com HP confirmada, contra 48% nos pacientes sem HP (60). Outro estudo avaliou pacientes com fibrose pulmonar idiopática e encontrou sensibilidade de 87% ao utilizar DLCO menor que 40% do predito para predizer HP nesse grupo de doença pulmonar intersticial. (61) Pacientes com linfangioleiomiomatose (LAM) que apresentaram capacidade de difusão de monóxido de carbono abaixo de 40% do predito, conforme estudo de Freitas *et al.* em 2017, foram considerados como de maior risco para HP e, desta forma, convidados para a realização de cateterismo de câmaras cardíacas direitas. (62)

Não há estudos que avaliem o papel do ecocardiograma na avaliação da HP em pacientes com HPCL. No entanto, existe alguma informação na literatura em patologias que se assemelham de certa forma a HPCL, como a LAM. Apesar de ambas serem doenças císticas, na LAM o acometimento vascular é pouco relevante. A LAM fez parte da classificação de HP no grupo 5 até recentemente, no entanto, em 2018 passou a ser classificada no grupo 3, após um estudo mostrando HP com menor gravidade e menos prevalente nesses pacientes. (8) Nesse estudo, Freitas *et al.* (62) não encontraram boa

acurácia na avaliação convencional com ecocardiograma transtorácico para diagnóstico de hipertensão pulmonar, com uma sensibilidade de 50% e uma especificidade de 75%. Da mesma forma, em outra população de doença pulmonar crônica, pacientes com fibrose pulmonar idiopática, um estudo de 2013 (46) encontrou uma acurácia de 40% no diagnóstico de hipertensão pulmonar pela ecocardiografia. Em ambos os estudos, foram comparados dados do ecocardiograma convencional aos achados do cateterismo direito, demonstrando uma limitação deste método na avaliação dos pacientes pneumopatas crônicos.

Diante desse cenário, surgem as perguntas: como podemos fazer a detecção precoce de hipertensão pulmonar em pacientes com HPCL? O ecocardiograma convencional é insuficiente ou subaproveitado? A aplicação de técnicas ecocardiográficas mais atuais, como o 2DST, podem potencializar o diagnóstico e prognóstico de HP nesta população?

2. HIPÓTESE

2. Hipótese

O uso do *strain* através da técnica do 2DST no VD aumenta a sensibilidade do diagnóstico ecocardiográfico de hipertensão pulmonar nos pacientes com Histiocitose pulmonar de células de Langerhans (HPCL).

3. OBJETIVOS

3. Objetivos

3.1 Primário: avaliar a função do VD através do *strain* como ferramenta diagnóstica de HP relacionada a HPCL.

3.2 Secundários:

3.2.1 Avaliar a correlação da função do VD, através do *strain*, com marcadores prognósticos conhecidos de HP, tais como:

- Débito cardíaco (DC);
- VO₂ no teste cardiopulmonar;
- Outros índices ecocardiográficos tradicionais de função;
- BNP;
- Teste de caminhada de 6 minutos.

3.2.2 Avaliar a correlação do 2DST do VD com a sobrevida livre de transplante.

4. MÉTODOS

4. Métodos

4.1 População

Foram estudados todos os pacientes com diagnóstico anatomopatológico ou clínico-radiológico de HCLP em acompanhamento nos ambulatórios de pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC FMUSP), entre o período de fevereiro de 2016 e agosto de 2018.

4.2 Amostra

Amostra de 35 pacientes estudados.

4.3 Critérios de inclusão

- Diagnóstico clínico-radiológico ou anatomopatológico de HPCL: exames de imagem com coexistência de nódulos e cistos que poupam as bases pulmonares e/ou anatomopatológico com nódulos centrolobulares com bordas irregulares em atividade (49, 54, 56);

- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para participação no estudo.

4.4 Critérios de exclusão

- Valvopatia grave;
- Transplante pulmonar;

- Disfunção do VE (FEVE < 0,55).

4.5 Comitê de ética

O presente estudo foi aprovado no comitê de ética em pesquisa do Instituto do Coração (Incor) da FMUSP, sob o registro 4330/15/157, com certificado de aprovação de apreciação ética (CAAE) número 84687816.9.0000.0068. O termo de consentimento livre e esclarecido está apresentado no Anexo 1.

4.6 Desenho do estudo

Foi realizado um estudo transversal. Único centro.

Os pacientes com diagnóstico de HPCL foram recrutados dos ambulatórios de pneumologia do HC FMUSP. Com cada paciente foi realizada a consulta de rotina do serviço, seguida da medida da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) e teste de exercício cardiopulmonar incremental em esteira (TECP), com medida seriada da capacidade inspiratória. No mesmo dia, foi também realizado o ecocardiograma transtorácico, com aplicação da técnica 2DST do VD.

A partir do primeiro dia de avaliação, foi agendado o cateterismo de câmaras cardíacas direitas para os pacientes que preenchiam critérios para sua realização (vide item 4.6.4).

4.6.1 Capacidade de difusão do monóxido de carbono

A medida da DLCO foi feita no aparelho Elite Dx, Elite SeriesTM Plethysmograph - MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems - Medical Graphics Corporation, INC., 2005, St Paul, MN, USA. Os valores de referência utilizados são de acordo com o proposto por Neder e colaboradores (63).

4.6.2 Espirometria forçada e lenta

Os testes de espirometria foram realizados no aparelho Elite Dx, Elite SeriesTM Plethysmograph - MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems - Medical Graphics Corporation, INC., 2005, St Paul, MN, USA. Capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro minuto (VEF1), relação VEF1/CVF, capacidade vital lenta (CVL), capacidade inspiratória (CI) e VVM (ventilação voluntária máxima) foram as variáveis mensuradas. Foram realizadas pelo menos 3 manobras expiratórias forçadas e 3 manobras lentas, aceitáveis e reprodutíveis, de acordo com os critérios sugeridos pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Os valores de referência utilizados para a espirometria são de acordo com Pereira *et al* (64, 65).

4.6.3 Teste de exercício cardiopulmonar incremental em esteira (TECP)

Os testes tiveram a duração de 8 a 12 minutos. De acordo com a aptidão física e a limitação funcional individual, a taxa de incremento foi selecionada, seguindo até o limite de tolerância ou alterações que indicassem a suspensão

do exame (pressão arterial sistólica acima de 220 mmHg e/ou pressão arterial diastólica acima de 120 mmHg, queda de 10 mmHg da pressão arterial sistólica, arritmia cardíaca previamente inexistente, alterações isquêmicas cardíacas agudas, tontura, síncope ou confusão mental, dor precordial, ou queda da saturação periférica de oxigênio abaixo de 80%). (63)

Foram avaliados desconforto nos membros inferiores e intensidade da dispnéia antes do teste, a cada 2 minutos e ao final do mesmo, através da utilização da escala de Borg modificada (66).

Os testes foram realizados com a estimativa dos METs (unidades metabólicas), sofrendo variação de acordo com o gênero, idade e percepção do momento atual sobre a capacidade física de 4 a 12 METs, e com carga máxima estimada (velocidade) de 4 a 14 Km/h.

O $\dot{V}O_2$ máx (consumo máximo de oxigênio) foi monitorizado na fase pré-exercício, durante o teste e na fase de recuperação.

4.6.4 Ecocardiografia

Todos os pacientes foram submetidos ao ecocardiograma transtorácico. O aparelho utilizado em todos os casos foi o *Artida ultrasound system (Toshiba Meical Systems, Tochigi, Japão)*, nas dependências do Instituto de Radiologia (INRAD) do HC FMUSP. O exame foi realizado de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (41).

Os ecocardiogramas foram realizados por um ecocardiografista e revisados por um segundo avaliador, ambos cegos para os resultados dos

outros exames complementares (capacidade de difusão do monóxido de carbono, espirometria, teste de exercício cardio-respiratório máximo incremental em esteira e cateterismo cardíaco direito).

4.6.4.1 Ecocardiografia transtorácica convencional

Através das medidas de peso e altura, foi calculada a superfície corpórea (SC) pela fórmula de DuBois & Dubois (67).

As dimensões das câmaras cardíacas foram realizadas através do modo bidimensional. O volume atrial esquerdo, indexado para a SC, foi calculado na telessístole, através da fórmula área-comprimento. A fração de ejeção do VE foi estimada através dos métodos de Simpson e Teichholz (41). Para cálculo da massa ventricular esquerda foi optado pelo modo bidimensional, fórmula de Penn modificada, sempre indexada para superfície corporal (68).

Para avaliação da função diastólica do VE foram obtidos os seguintes dados: fluxo ao *Doppler* convencional em via de entrada do VE (velocidade das ondas E e A e relação E/A), tempo de desaceleração da onda E e traçado do *Doppler* tecidual nos anéis mitrais lateral e septal (ondas E'), relação E/E' (sendo E' a média de suas medidas no septo e parede lateral).

Para avaliação da função ventricular direita foram obtidas as seguintes medidas: mudança de área fracional (FAC), o deslocamento do anel valvar tricúspide em direção ao ápice ventricular (TAPSE), a velocidade máxima da onda sistólica da parede lateral do VD pelo *Doppler* tecidual (onda S'). (41, 43)

Através do *Doppler*, além da identificação de possíveis anormalidades valvares, foi estimada a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) pelo

refluxo tricuspídeo e pelas dimensões e colapsabilidade da VCI. O refluxo tricuspídeo foi identificado pelo *Doppler* colorido e a velocidade de jato máxima foi calculada pelo *Doppler* contínuo. O gradiente pressórico do refluxo tricúspide foi calculado através da velocidade de regurgitação do jato, usando a equação modificada de Bernoulli, já que o jato regurgitante tem correlação com a pressão sistólica de artéria pulmonar, na ausência de obstrução de via de saída do VD (20). O tempo de aceleração do fluxo da artéria pulmonar (TAC) também foi quantificado (41).

A dimensão do VD foi estimada no final da diástole, através da janela apical de 4 câmaras, para a obtenção do diâmetro máximo, sem encurtamento. Diâmetro superior a 42 mm na base no VD, indica dilatação(20).

4.6.4.2 Estudo da Deformação Miocárdica pelo 2DST

Para o estudo da deformação miocárdica direita, foram adquiridas imagens no corte apical quarto câmaras, com ênfase no VD, com três ciclos consecutivos e registro do traçado eletrocardiográfico concomitante. Utilizou-se uma frequência de 60 a 90 quadros por segundo e ângulo do setor entre 30 e 60 graus. As bordas endocárdicas foram traçadas manualmente no final da diástole. A análise das imagens foi feita de modo *off-line* (69).

As curvas de deformação miocárdica (*strain*) foram medidas na parede livre ventricular e na parede ventricular global do VD, e foram expressas em porcentagem. Já as taxas de deformação miocárdica (*strain rate*) foram expressas em s^{-1} . Os parâmetros de deformação do VD refletem o encurtamento miocárdico de suas paredes e são, dessa forma, expressos como

valores negativos. As curvas de deformação representam o valor médio de todos os segmentos ventriculares avaliados em cada corte, ao longo da sístole e da diástole (70).

Os valores de referência do *strain* longitudinal do VD basearam-se nas recomendações de 2015 do Jornal da Sociedade Americana de Ecocardiografia (JASE) e no trabalho de Ishizu et al, em artigo publicado em 2017 também no JASE (27, 69). Nesses trabalhos, considera-se normal *strain* longitudinal mais negativo que -20% (ou maior que 20% em termos absolutos).

4.6.5 Cateterismo de câmaras cardíacas direitas

O cateterismo de câmaras cardíacas direitas (CATE D) foi indicado para os pacientes considerados de risco para HP: VRT maior ou igual a 2,5 m/s ou achados ecocardiográficos indiretos de HP: razão dos diâmetros basais VD/VE > 1,0; abaulamento do septo interventricular para a esquerda, tempo de aceleração do fluxo de via de saída da artéria pulmonar < 105 ms, velocidade diastólica precoce de regurgitação pulmonar > 2,2 ms, aumento do diâmetro da VCI com colapsabilidade inspiratória reduzida, aumento da área do AD (> 18 cm²) e diâmetro da artéria pulmonar > 25 mm e/ou redução acentuada da DLCO abaixo de 40% do valor predito, durante a prova de função pulmonar (62).

O cateter utilizado foi o de Swan-Ganz 7F. Com o paciente na posição supina, o zero de calibração de pressão foi estabelecido entre as linhas axilares média e anterior. As medições de pressão foram obtidas ao final da expiração

com uma média de pelo menos três ciclos ventilatórios. O débito cardíaco foi medido por termodiluição, com a média das três medições consecutivas com variação máxima de 10% (71). Foram medidas também as pressões em átrio direito (PAD), pressão média de artéria pulmonar (PAPm) e resistência vascular pulmonar (RVP). O diagnóstico hemodinâmico de HP foi estabelecido como a presença de PAPm > 20 mmHg (2).

4.7 Análise estatística

Para a análise estatística foi utilizado o programa SPSS versão 13.0 (SPSS Inc, Chicago IL, USA). As variáveis contínuas foram descritas como média +- desvio padrão (valor mínimo – valor máximo) e as variáveis categóricas foram expressas em porcentagens. O teste do qui quadrado e o teste exato de Fischer foram escolhidos para comparar variáveis categóricas. Para as variáveis contínuas com distribuição normal foi utilizado o teste-t de Student e para aquelas variáveis que não apresentaram distribuição normal, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. O nível de significância estabelecido foi 5% ($p < 0,05$).

O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para avaliar associações entre variáveis de distribuição normal. Para avaliação de associação de variáveis de distribuição não-normal foi utilizado o coeficiente de Spearman.

A variação intra e interobservador para as medidas de *strain* foi avaliada através do teste de Bland-Altman. O coeficiente de correlação interclasses

(CCI) foi também obtido, sendo considerados satisfatórios valores superiores a 0,8. O primeiro observador repetiu a análise do 2DST em 10 pacientes selecionados aleatoriamente, 1 ano após a leitura inicial. Um segundo observador, cego para os resultados anteriores, também realizou a análise off-line dos mesmos indivíduos.

5. RESULTADOS

5. Resultados

No período de 30 meses (fevereiro de 2016 a agosto de 2018) foram avaliados 38 pacientes com diagnóstico de HPCL. Um paciente evoluiu a óbito, um foi submetido a transplante pulmonar e um não aceitou participar do estudo. Dos 35 pacientes incluídos, a média de idade foi de 47 +/- 11 anos, sendo 24 indivíduos do sexo feminino (68% da amostra). O grupo foi formado na sua grande maioria por tabagistas ou ex-tabagistas (91,4% da amostra). Ver tabela 4.

Tabela 4: Dados demográficos (n=35) e laboratorial (n=31) dos pacientes com HPCL

| | |
|---|------------------|
| Idade (anos) (n=35) | 47 +/- 11 |
| Sexo feminino (n, %) (n=35) | 24 (69) |
| IMC (kg/m²) (n=35) | 26,6 (24,7 – 30) |
| História de tabagismo (n=35) | 32 (91,4) |
| Tabagismo atual | 8 (22,8%) |
| Tempo de diagnóstico (anos) (n=35) | 2 (1-7,5) |
| Tempo de sintomas (anos) (n=35) | 4,5 (1,4 – 15) |
| BNP (mg/dl) (n=31) | 16 (5-39) |

Os dados foram expressos em porcentagem, média e desvio-padrão ou mediana e interquartil. IMC: índice de massa corporal; kg/m²: quilogramas por metro quadrado; mg/dl: miligramas por decilitro; n: número de pacientes.

O teste de função pulmonar foi realizado em todos os pacientes e os dados como a CPT e a relação VEF1/CVF sugerem doença parenquimatosa pulmonar com maior componente obstrutivo. Ver tabela 5.

Tabela 5: Dados de função pulmonar (n=35) dos pacientes com HPCL

| | |
|---------------------------|--------------|
| DLCO (ml/min/mmHg) | 15,3 +- 7,0 |
| DLCO (% predito) | 55,8 +- 21,5 |
| CPT (L) | 5,2 +- 1,2 |
| CVF (L) | 3,0 +- 0,97 |
| VEF1/CVF | 63,1 +- 12,3 |

Os dados foram expressos em média e desvio-padrão. DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; ml/min/mmHg: mililitro por minuto por milímetro de mercúrio; CPT: capacidade pulmonar total; L: litros; CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; n: número de pacientes.

Apenas um paciente não realizou o TCPE e o TC6M por limitações mecânicas. O VO₂ de pico foi de 20,9+-6,2 mL/kg/min, 72,6+-19% do predito. O TC6M mostrou uma distância percorrida de 455+-101 m. Os dados estão descritos na tabela 6.

Tabela 6: Dados do teste cardiopulmonar de esforço e do teste de caminhada de 6 minutos (n=34*) dos pacientes com HPCL

| | |
|--|---------------|
| VO₂ pico (mL/min) | 934 +- 355 |
| VO₂ pico (mL/kg/min) | 20,9 +- 6,2 |
| VO₂ (% predito) | 5,2 +- 1,2 |
| Distância no TC6M | 455 +- 101 |
| Distância no TC6M (%predito) | 116 (106-135) |
| FC máxima (bpm) | 127+- 15 |

Os dados foram expressos em média e desvio-padrão ou mediana e interquartil. VO₂ pico: produção máxima de dióxido de carbono; mL/min: mililitros por minuto; mL/Kg/min: mililitros por quilograma por minuto; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; n: número de pacientes. * um paciente não realizou os testes por limitações mecânicas.

Foi realizado ecocardiograma transtorácico em todos os pacientes, utilizando a técnica do 2DST. Trinta por cento das PSAP não puderam ser

estimadas por ausência de refluxo tricuspídeo ou por dificuldade de alinhamento do *Doppler* no sinal gerado pelo refluxo. Em dois pacientes (6%) não foi formada uma curva adequada de *strain* pelo 2DST, pela janela acústica limitada. Nenhum paciente apresentou disfunção sistólica ventricular esquerda. Também não foram identificadas valvopatias. A velocidade média do refluxo tricuspídeo medida foi de 296 cm/s. A tabela 7 mostra os dados gerais ecocardiográficos.

Tabela 7: Variáveis do ecocardiograma dos pacientes com HPCL

| | |
|--|------------------|
| PSAP (mmHg) (n=23*) | 44,1 (19-115) |
| VRT (cm/s) (n=23*) | 296 (201-488) |
| TAPSE (cm) (n=35) | 2,1 (1,3-2,7) |
| Velocidade S' (cm/s) (n=35) | 12,4 (7-18) |
| TAC (ms) (n=35) | 110,8 (63-154) |
| FAC (%) (n=35) | 38 (15-52) |
| VD (cm) (n=35) | 4,2 (2,8-6,0) |
| Strain parede livre VD (%) (n=33**) | 23,8 (15,2-34,8) |
| Strain global VD (%) (n=33**) | 22 (11,4-32,1) |
| FEVE (%) (n=35) | 65,9 (56-71) |
| SIV (cm) (n=35) | 0,9 (0,7-1,2) |
| AE (cm) (n=35) | 3,4 (2,6-4,0) |

Os dados foram expressos em média e desvio-padrão ou mediana e interquartil. PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar; mmHg: milímetros de mercúrio; VRT: velocidade de regurgitação tricuspídea; cm/s: centímetros por segundo; TAPSE: excursão sistólica do anel tricúspide lateral; cm: centímetros; TAC: tempo de aceleração do fluxo da artéria pulmonar; ms: milissegundos; FAC: mudança de área fracional; VD: ventrículo direito; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SIV: septo interventricular; AE: átrio esquerdo; n: número de pacientes. * Em doze pacientes não foi possível estimar PSAP/VRT. ** Em dois pacientes não foi obtida curva de *strain* adequada.

Do total da amostra, 21 pacientes (60%) tiveram indicação de realização de cateterismo de câmaras cardíacas direitas, sendo que três pacientes

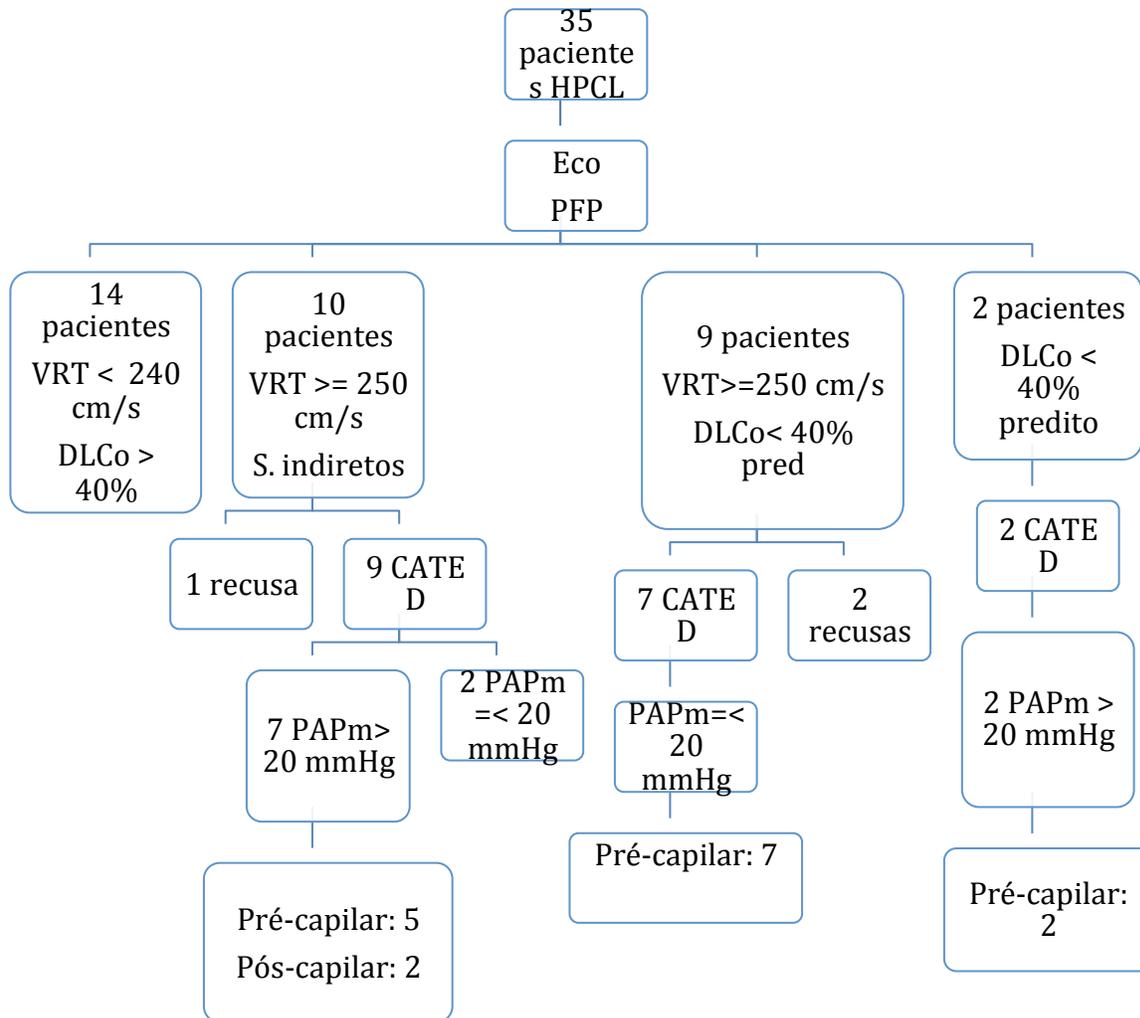
recusaram-se a realizá-lo. Ver tabela 8. Das indicações de cateterismos, 10 (47%) foram por VRT > 2,4 m/s e/ou sinais indiretos de HP, 2 (9,5%) por DLCO abaixo de 40% do predito, 9 (42,8%) por critérios de ecocardiográficos e DLCO combinados. Entre a consulta inicial e a realização do CATE D tivemos um intervalo em média de 6,9 meses (3,2-10,6 meses). Dos 18 exames realizados, 14 apresentaram PAP média superior a 20 mmHg (ou seja, diagnóstico de hipertensão pulmonar). Quatorze pacientes preencheram critérios hemodinâmicos para classificação de HP pré capilar, 2 pacientes foram classificados como HP pós capilar (grupo II, POAP > 15 mmHg) e 2 não apresentaram HP.

Tabela 8: Variáveis do CATE D (n=18) nos pacientes com HPCL

| | |
|--|-----------------|
| PAPm (mmHg) | 32 (10-55) |
| PAPs (mmHg) | 48,2 (15-90) |
| PAPd (mmHg) | 23,7 (8-42) |
| POAP (mmHg) | 11,5 (3-25) |
| RVP (Wood) | 3,4 (1,4-10,8) |
| Débito cardíaco (L/min) | 4,5 (3,2-7,1) |
| Índice cardíaco (L/min/m²) | 2,6 (2,0-4,2) |
| Pressão em AD (mmHg) | 7,9 (3-21) |
| FC (bpm) | 74 (50-105) |
| VS (mL) | 62,5 (36,2-100) |

Os dados foram expressos em média e desvio-padrão ou mediana e interquartil. CATE D: cateterismo cardíaco direito; PAPm: pressão de artéria pulmonar média; PAPs: pressão sistólica de artéria pulmonar; PAPd: pressão diastólica de artéria pulmonar; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; AD: átrio direito; FC: frequência cardíaca; VS: volume sistólico; mmHg: milímetros de mercúrio; L/min: litros por minuto; L/min/m²: litros por minuto por metro quadrado; bpm: batimentos por minuto; mL: mililitro; n: número de pacientes.

Dos nove CATE D realizados por indicação exclusiva dos critérios ecocardiográficos, 7 confirmaram diagnóstico de HP (PAPm > 20 mmHg). Dos dois casos de CATE D realizados apenas por indicação dos valores preditos de DLCO, ambos confirmaram diagnóstico hemodinâmico de HP. Por fim, dos 7 CATE D realizados por indicação combinada de valores ecocardiográficos e de DLCO, todos apresentaram diagnóstico de HP. Na figura 6, mostramos a distribuição dos pacientes quanto à indicação de CATE D e à classificação hemodinâmica de HP.



HCLP: Histiocitose de células de Langerhans pulmonar; PFP: Prova de função pulmonar; VRT: Velocidade de regurgitação tricúspide; cm/s: centímetros por segundo; DLCo: teste de difusão de monóxido de carbono; CATE D: cateterismo de câmaras cardíacas direitas; PAPm: pressão média de artéria pulmonar; mmHg: milímetros de mercúrio.

Figura 6: Distribuição dos pacientes quanto a valores ecocardiográficos, DLCO, indicações de CATE D e classificação de HP.

As variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e hemodinâmicas distribuídas nos grupos com e sem HP estão descritas na tabela 9.

Tabela 9: Variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e hemodinâmicas distribuídas nos grupos com e sem HP.

| | Sem HP | HP | Valor de p |
|-----------------------------|-------------|-------------|-------------------|
| Idade (anos) (n=35) | 46 (12) | 48 (10) | 0,60 |
| Sexo feminino (n, %) | 14 (73,7%) | 10 (62,5%) | |
| (n=35) | 46 (123) | 88 (167) | 0,42 |
| BNP pg/dL (n=35) | 19,3 +-7,9 | 11,7 +-4,6 | 0,003 |
| DLCO (ml/min/mmHg) | 68 +-18 | 40 +-14 | < 0,001 |
| (n=35) | | | |
| DLCO (% predito) | 2,3 +- 0,7 | 1,5 +- 0,4 | 0,001 |
| (n=34) | | | |
| VEF1 (L) (n=34) | 86,6 +-55,4 | 40 +-14 | < 0,001 |
| VO2 pico (% predito) | 52,5 +-12 | 37,7+-16,8 | 0,001 |
| (n=34) | | | |
| VO2 (% predito) | | | |
| (n=34) | 495 +-87 | 407+-95 | 0,013 |
| Distância no TC6M | | | |
| (m) (n=34) | 123+- 27 | 102+-23 | 0,002 |
| PAPm (mmHg) (n=18) | 14 (6) | 34 (11) | <0,001 |
| POAP (mmHg) (n=18) | 7,5 (6,4) | 4,6 (1,1) | 0,664 |
| Débito cardíaco | | | |
| (L/min) (n=18) | 4,2 (0,98) | 4,5 (1,1) | 0,056 |
| Pressão em AD | 5,5 (3,5) | 8,2 (3,9) | 0,002 |
| (mmHg) (n=18) | | | |
| VS (mL) (n=18) | 65,2 (6,7) | 62,2 (20,2) | 0,531 |

Os dados foram expressos em média e desvio-padrão ou mediana e interquartil. CATE D: cateterismo cardíaco direito; PAPm: pressão de artéria pulmonar média; PAPs: pressão sistólica de artéria pulmonar; PAPd: pressão diastólica de artéria pulmonar; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; AD: átrio direito; FC: frequência cardíaca; VS: volume sistólico; mmHg: milímetros de mercúrio; L/min: litros por minuto; L/min/m²: litros por minuto por metro quadrado; bpm: batimentos por minuto; mL: mililitro; n: número de pacientes.

Quando se comparam os grupos com e sem HP quanto ao ecocardiograma, as funções ventriculares esquerdas foram semelhantes. As variáveis PSAP, VRT, TAC, FAC e tamanho do VD mostraram diferença estatisticamente significativa no grupo de pacientes com HP. A tabela 10 mostra os dados ecocardiográficos tradicionais medidos, distribuídos nos dois grupos (HP e ausência de HP).

Tabela 10: Variáveis ecocardiográficas distribuídas nos grupos com e sem HP

| | HP | Sem HP | Valor de p |
|------------------------------------|--------------|---------------|-------------------|
| PSAP (mmHg) (n=23) | 58,3 (25,0) | 28,6 (5,4) | 0,002 |
| VRT (cm/s) (n=23) | 344,9 (65,1) | 243,4 (33,2) | <0,001 |
| TAPSE (cm) (n=35) | 1,8 (0,4) | 2,2 (0,2) | 0,006 |
| Velocidade S' (cm/s) (n=35) | 11,1 (2,8) | 13,5 (2,0) | 0,006 |
| TAC (ms) (n=35) | 94,1 (22,7) | 124,8 (18,5) | < 0,001 |
| FAC (%) (n=35) | 33,5 (9,9) | 42,5 (4,5) | 0,003 |
| VD (cm) (n=35) | 4,6 (0,5) | 3,7 (0,3) | < 0,001 |
| AE (cm) (n=35) | 3,4 (0,3) | 3,3 (0,3) | 0,41 |

Os dados foram expressos em média e desvio-padrão ou mediana e interquartil. HP: hipertensão pulmonar; PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar; mmHg: milímetros de mercúrio; VRT: velocidade de regurgitação tricuspídea; cm/s: centímetros por segundo; TAPSE: excursão sistólica do anel tricúspide lateral; cm: centímetros; TAC: tempo de aceleração do fluxo da artéria pulmonar; ms: milissegundos; FAC: mudança de área fracional; VD: ventrículo direito; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SIV: septo interventricular; AE: átrio esquerdo.

Ao avaliar as curvas de *strain* pela técnica 2DST, observamos significância estatística nos 2 subgrupos com e sem HP. Ver tabela 11.

Tabela 11: Variáveis ecocardiográficas do VD pela técnica 2DST, distribuídas nos grupos com e sem HP (n=33)

| | HP | Sem HP | Valor de p |
|-----------------------------------|------------|------------|-------------------|
| Strain parede livre VD (%) | 19,1 (4,3) | 28,2 (4,9) | < 0,001 |
| Strain global VD (%) | 17,7 (3,3) | 25,9 (5,2) | < 0,001 |

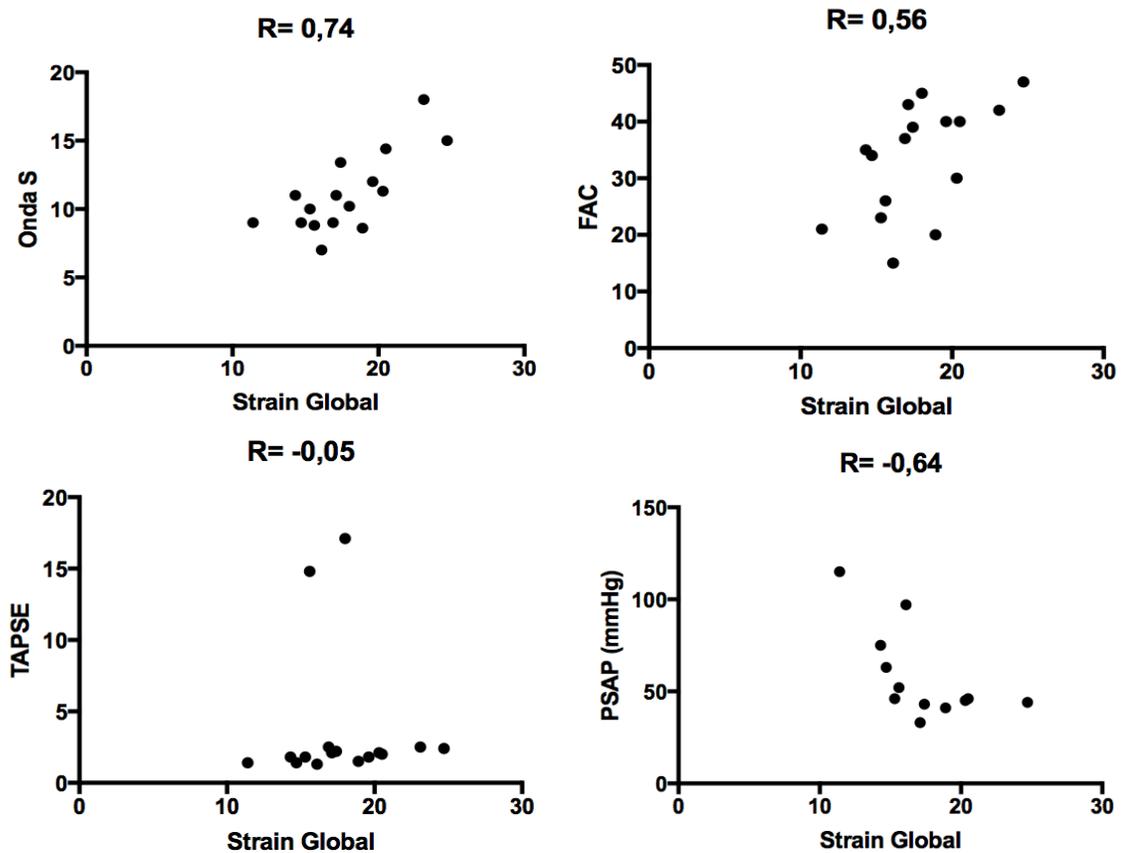
Os dados foram expressos em média e desvio-padrão ou mediana e interquartil. HP: hipertensão pulmonar; VD: ventrículo direito; 2DST: *Speckle tracking*.

Consideramos inicialmente um valor de normalidade para o *strain*, tanto de parede livre quanto o global, como acima de 20 (em valor absoluto). Dos 16 pacientes com HP confirmada ao CATE D, 12 (75%) apresentaram-se com *strain* de PL alterado. Dos 16 pacientes com HP confirmada, 4 apresentaram curvas de *strain* de PL acima de 20 (25%). Dos 19 pacientes sem HP, em 2 não foi possível a obtenção das curvas de *strain* adequadas (pela janela acústica limitada), assim, destas 17 curvas, tivemos apenas uma (5,9%) com valor de *strain* de PL abaixo de 20.

Quanto à análise observacional, a melhor reprodutibilidade foi obtida para o *strain* de pico sistólico longitudinal de parede livre, com o coeficiente de correlação interclasses (CCI) sendo de 0,97 para a variação intraobservador e de 0,87 para a variação interobservador. Já para o *strain* longitudinal global, o

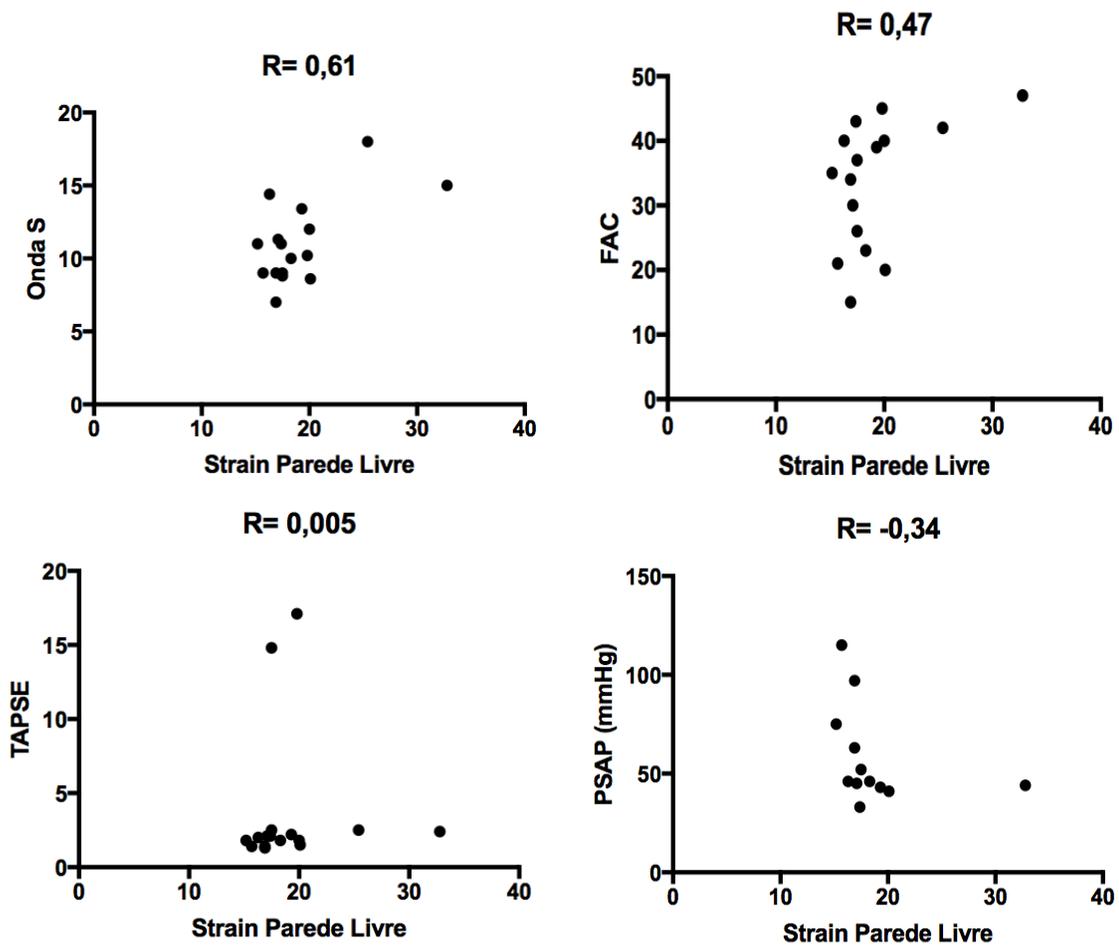
CCI foi de 0,96 para a variação intraobservador e de 0,85 para a variação interobservador.

Quando usamos o coeficiente de Pearson, com aqueles que tinham diagnóstico de HP (n=16), no intuito de avaliar o valor prognóstico do *strain* global e de parede livre, não se obteve significância estatística. Ver figuras 8, 9, 10,11,12.



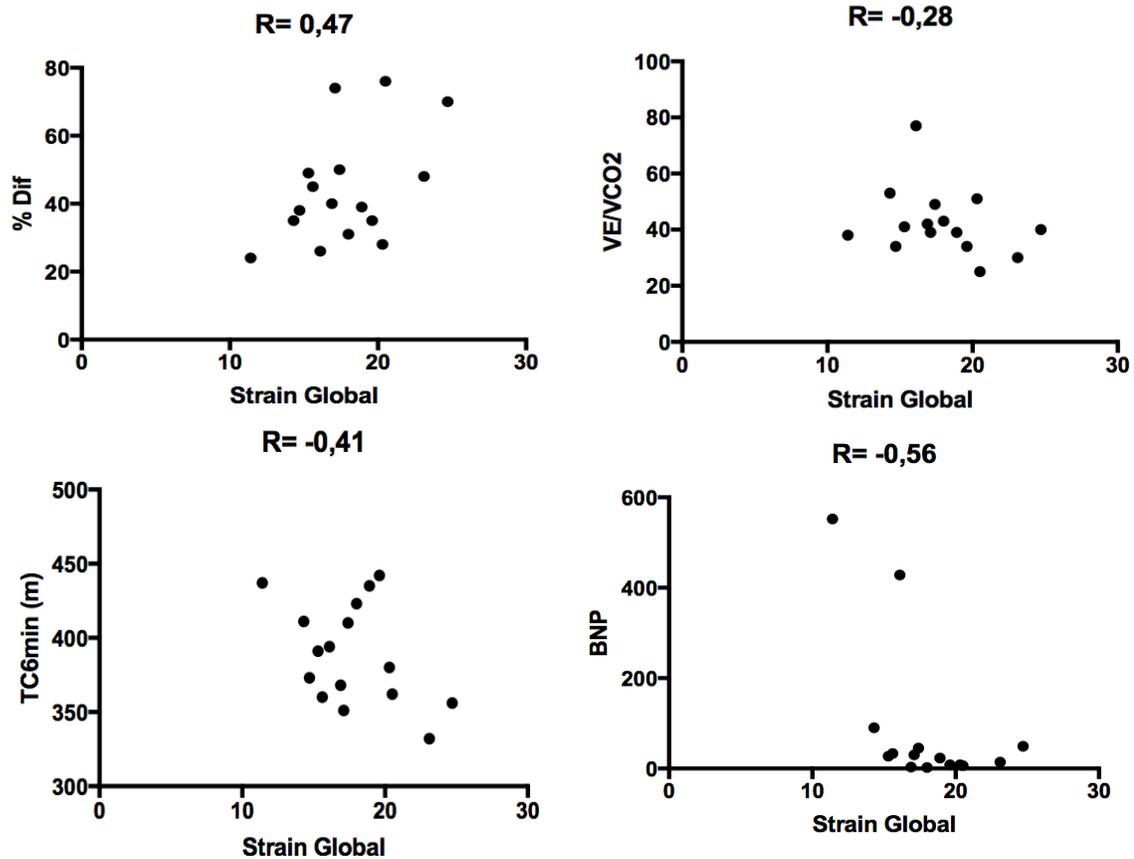
PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar; mmHg: milímetros de mercúrio; TAPSE: excursão sistólica do anel tricúspide lateral; FAC: mudança de área fracional; Onda S': velocidade de pico sistólico do anel tricúspide da parede lateral do ventrículo direito pelo *Doppler* tecidual

Figura 7: Gráficos de correlação do *strain* global do VD com valores ecocardiográficos em pacientes com diagnóstico de HP



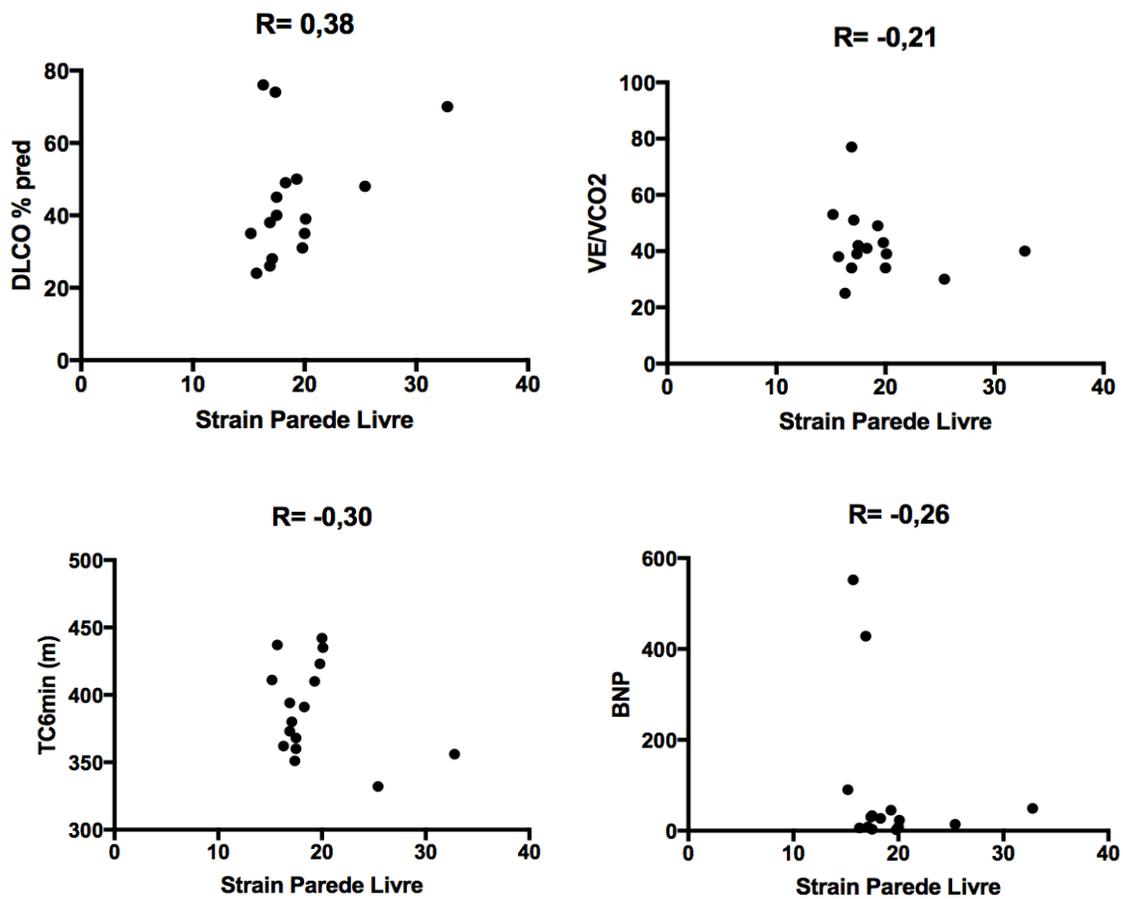
PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar; mmHg: milímetros de mercúrio; TAPSE: excursão sistólica do anel tricúspide lateral; FAC: mudança de área fracional; Onda S': velocidade de pico sistólico do anel tricúspideo da parede lateral do ventrículo direito pelo *Doppler* tecidual

Figura 8: Gráficos de correlação do *strain* de parede livre do VD com valores ecocardiográficos em pacientes com diagnóstico de HP



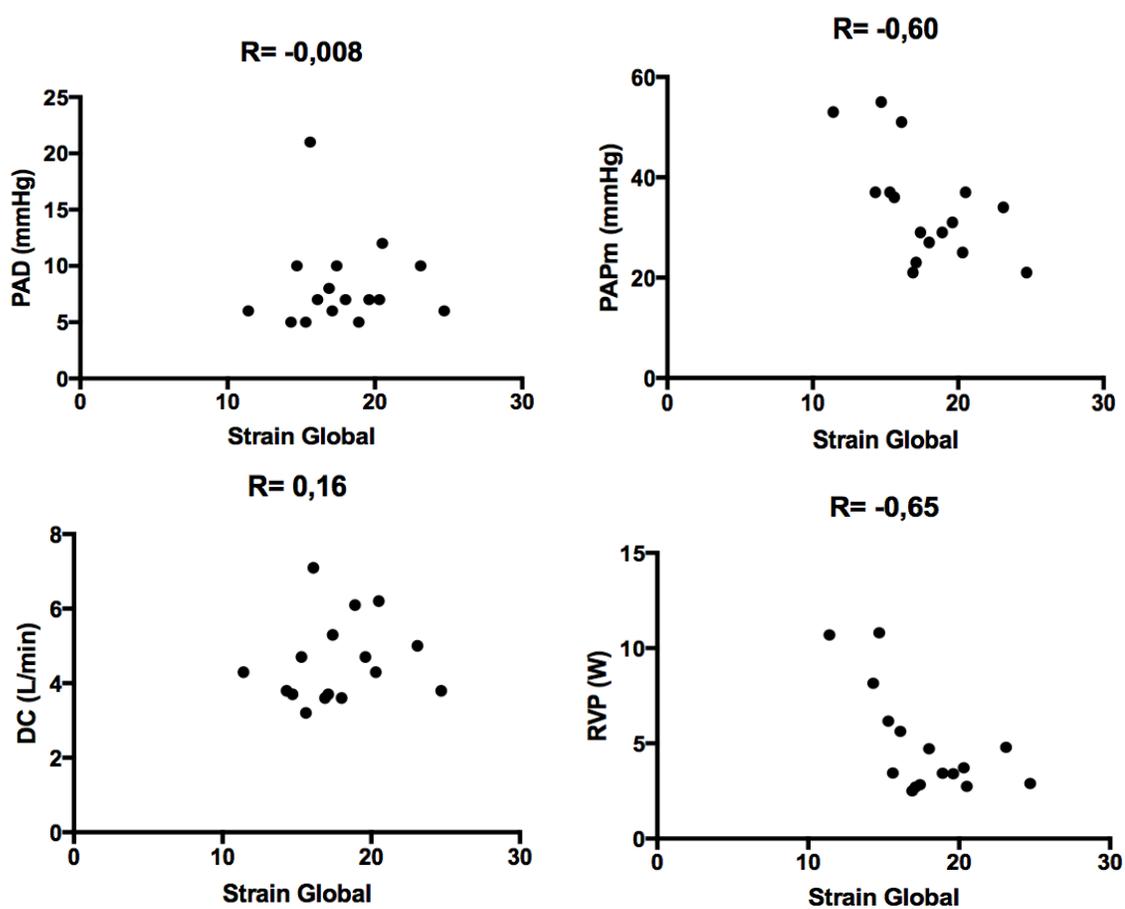
TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; dif: capacidade de difusão do monóxido de carbono; inclinação VE/VCO_2 - relação entre a ventilação (VE) e a produção de dióxido de carbono (VCO_2); BNP: peptídeo natriurético do tipo B; m: metro

Figura 9: Gráficos de correlação do *strain* global do VD com TC6m, VE/VCO_2 , BNP e DLCO em pacientes com diagnóstico de HP



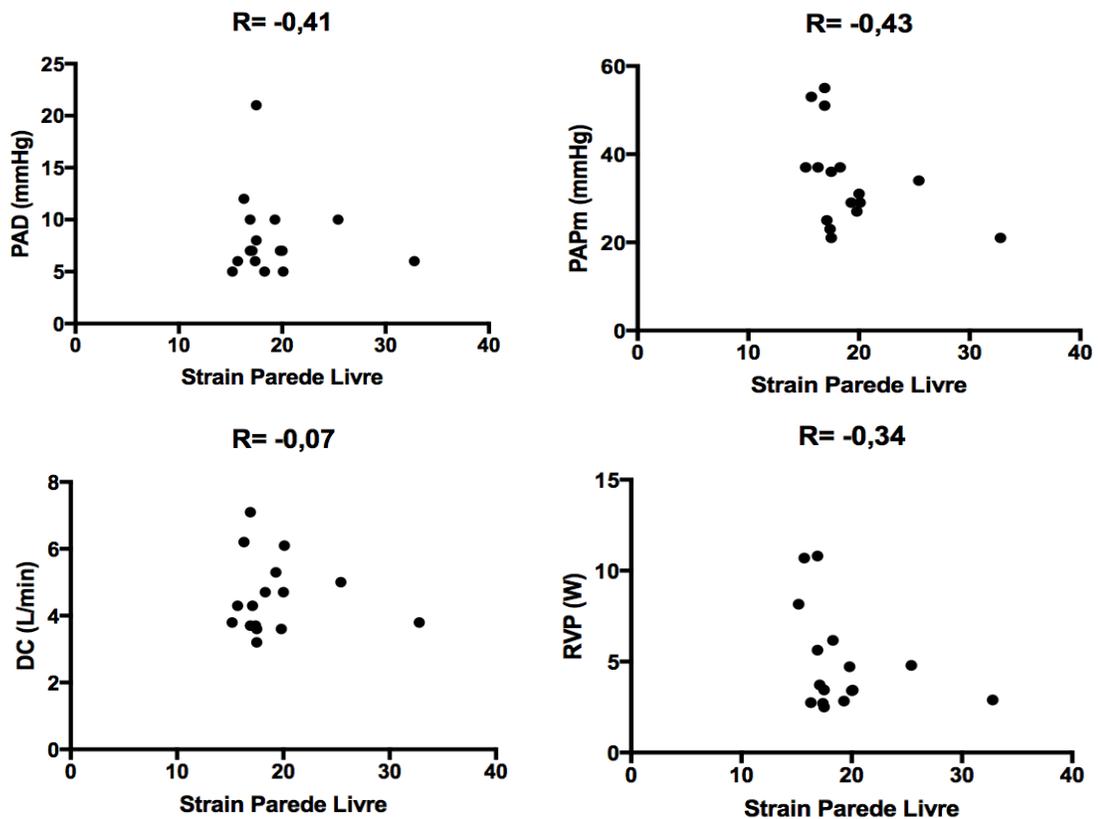
TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; dif: capacidade de difusão do monóxido de carbono; inclinação VE/VCO₂ - relação entre a ventilação (VE) e a produção de dióxido de carbono (VCO₂); BNP: peptídeo natriurético do tipo B; m: metro

Figura 10: Gráficos de correlação do *strain* de parede livre do VD com TC6m, VE/VCO₂, BNP e DLCO em pacientes com diagnóstico de HP



PAD: pressão de átrio direito; PAPm: pressão de artéria pulmonar média; DC: débito cardíaco; RVP: resistência vascular pulmonar; mmHg: milímetros de mercúrio; L/min: litros por minuto; W: unidades Wood.

Figura 11: Gráficos de correlação do *strain* global do VD com PAD, PAPm, DC e RVP em pacientes com diagnóstico de HP



PAD: pressão de átrio direito; PAPm: pressão de artéria pulmonar média; DC: débito cardíaco; RVP: resistência vascular pulmonar; mmHg: milímetros de mercúrio; L/min: litros por minuto; W: unidades Wood.

Figura 12: Gráficos de correlação do *strain* de parede livre do VD com PAD, PAPm, DC e RVP em pacientes com diagnóstico de HP

No nosso seguimento, houve apenas 1 óbito. As curvas de sobrevida estão apresentadas a seguir. Figuras 13 e 14.

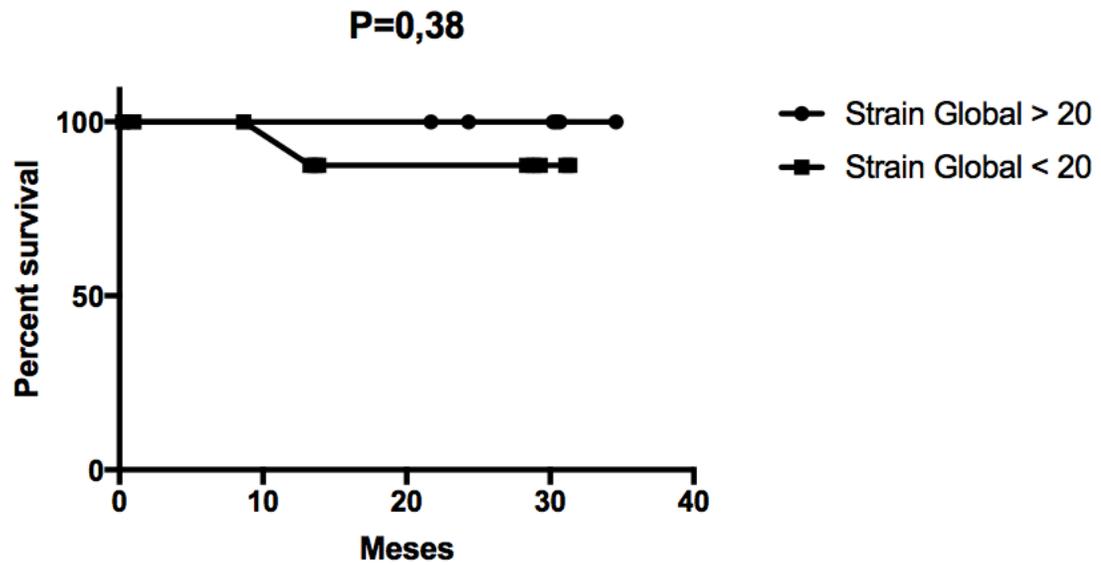


Figura 13: Curvas de sobrevida baseadas no *strain* global do VD

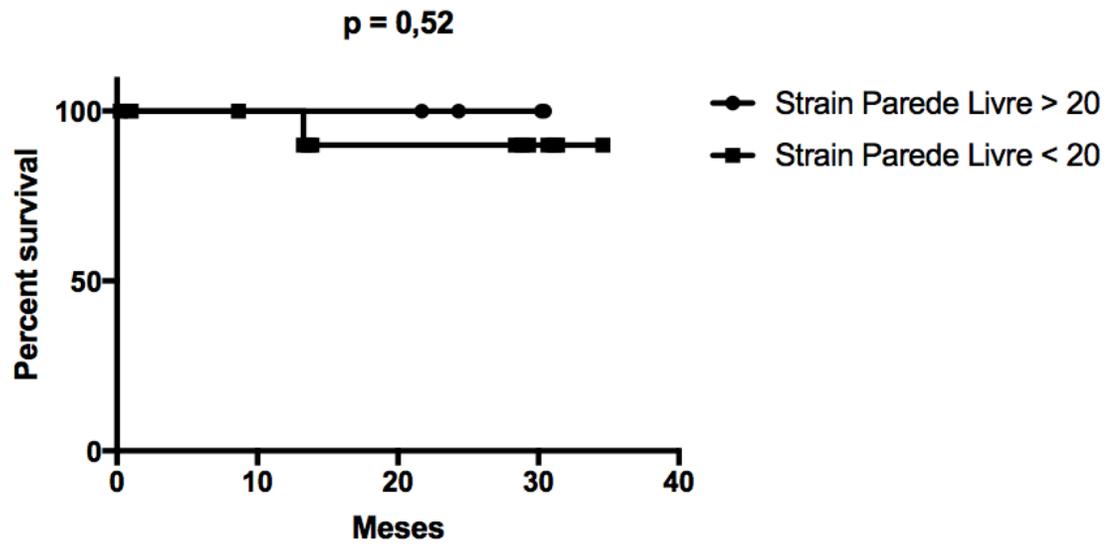


Figura 14: Curvas de sobrevida baseadas no *strain* de parede livre do VD

6. DISCUSSÃO

6. Discussão

Este foi o primeiro estudo a avaliar o *strain* de VD como ferramenta diagnóstica de HP na HPCL, através da técnica de 2DST, e estabelecer correlações entre o comprometimento da deformação miocárdica e fatores prognósticos da doença. A HPCL, por ser uma doença rara, pode se beneficiar de métodos que auxiliem o diagnóstico precoce e com isso interferir no curso da doença. Ao aplicar-se o *strain* como ferramenta auxiliar aos parâmetros ecocardiográficos convencionais, conseguiu-se um acréscimo de 6 % ao diagnóstico de HP associada à HPCL. Além disso, nossos dados demonstraram que o uso de 2DST, pode, potencialmente, melhorar a estratificação de risco e o manejo da HP dos pacientes acometidos.

O diagnóstico de HP em doenças pulmonares crônicas muitas vezes é um desafio e os estudos são escassos. No estudo Detect de 2013, por exemplo, Coghlan *et al.* mostraram que a avaliação de rastreamento de HP, em pacientes com esclerodermia, através de medidas convencionais do ecocardiograma não foi suficiente, tendo sido observado um número considerável de resultados falso-positivos e falso-negativos quando comparados à técnica padrão-ouro de diagnóstico (CATE D) (60). A adição de técnicas aos exames de rastreamento de HP vem se tornando um assunto atrativo, no sentido de aumentar sensibilidade, especificidade e auxiliar na avaliação prognóstica de forma não invasiva. Isso já foi demonstrado em alguns trabalhos, como o de Guerra *et al.*,

também com pacientes com esclerodermia, onde o *strain*, através do 2DST, ajudou a detectar, de forma precoce, o envolvimento subclínico do VD. (24, 25)

O *strain*, pela técnica do *Speckle Tracking*, avalia a função sistólica do ventrículo direito, através da medida da deformação miocárdica, avaliando todo o endocárdio em vez de um ponto único, como muitas medidas ecocardiográficas convencionais realizam. (5) Desta forma, pode ser uma valiosa forma de complementação ecocardiográfica neste grupo de pacientes. Utilizamos como ponto de corte para normalidade do *strain* o valor de pico sistólico máximo da curva de 20% (valor absoluto), baseados no trabalho de Lang de 2015 (41). No entanto, sabemos que esses valores podem sofrer influência de acordo com a população estudada e do tipo de aparelho utilizado. De acordo com Shukla *et al.*, o valor prognóstico do *strain* na HP perde um pouco do seu valor em uma população muito grande e heterogênea. (23) Desta forma, fazem-se necessários estudos que uniformizem pequenos grupos na busca de valores que melhor traduzam suas características, como exemplo o que acontece na população oncológica, população essa que tem bem definidos valores de *strain*, e variações temporais destes, no seguimento e prognóstico dos pacientes em vigência de quimioterapia.

Ainda sobre o 2DST do VD, temos a questão das medidas de *strain* de parede livre e global (englobando PL e septo). O *strain* de parede livre é sem dúvida o parâmetro de preferência nos estudos científicos, já que se considera que o uso do *strain* global do VD sofreria interferência da função ventricular esquerda, através do septo interventricular (39). No nosso trabalho, resolvemos

analisar o comportamento da curva global, já que a nossa amostra foi homogeneamente composta por indivíduos sem disfunção ventricular esquerda e movimentações assíncronas ou atípicas septais. Os valores encontrados em um e outro grupo não mostraram diferenças significativas.

O critério de HAP utilizado em nosso estudo baseou-se na última atualização do Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar realizado em Nice em 2018. Foi reformulada a definição hemodinâmica vigente até então de PAPm ≥ 25 mmHg. Na atual definição, considera-se como HAP os valores associados de PAPm > 20 mmHg, PAOP ≤ 15 mmHg e RVP ≥ 3 unidades wood. No entanto, para aumentar a sensibilidade e detectar pacientes com conhecido aumento da mortalidade, alguns estudos defendem o uso do critério de RVP > 2 UW no diagnóstico da HP pré-capilar (8), critério adotado por nós para a realização deste estudo e definição de HAP.

Houve indicações para CATE D por critérios ecocardiográficos e de difusão combinados ou isolados. É provável que a alteração de ambos os parâmetros denote um quadro vascular mais grave ou, pelo menos, que tenha se desenvolvido a mais tempo. Quatorze pacientes teriam feito o diagnóstico de HP independente do uso do *strain*, baseando-se apenas nos parâmetros convencionais do ecocardiograma. No entanto, 2 pacientes que se submeteram a CATE D apenas por indicação de capacidade de difusão do monóxido de carbono abaixo de 40% do predito, sem critérios indiretos ou de VRT ao ecocardiograma convencional, apresentavam *strain* de parede livre e global do VD abaixo de 20 e ambos confirmaram HP pelos critérios hemodinâmicos. Ou

seja, se esses pacientes não tivessem se submetido à quantificação da DLCO, teríamos deixado de indicar CATE D apenas pelos critérios ecocardiográficos convencionais, com isso, teríamos deixado de diagnosticar HP em 6% da amostra. O *strain* de VD conseguiria captar esses pacientes portadores de HP de forma precoce, independente dos parâmetros ecocardiográficos convencionais, acrescentando sensibilidade ao método. Dois pacientes tiveram alterações no *strain* (1 no global e na parede livre, 1 no global apenas) mas não realizaram o CATE D, 1 por recusa (possuía indicação tanto por redução da difusão quanto por achados do ecocardiograma convencional), outra por não preencher os critérios originalmente propostos para a realização do CATE D. Dessa forma não podemos inferir se o acréscimo do *strain* aos parâmetros convencionais do ecocardiograma traria um prejuízo na especificidade do método, frente ao ganho de sensibilidade. Esse último caso poderia sugerir que o *strain* potencialmente aumentaria a indicação de CATE D em pacientes sem HP. No entanto, esta última paciente possuía o tamanho do ventrículo direito no limite proposto pelo nosso critério diagnóstico, então é possível que ou o paciente tenha HP mesmo na ausência de alterações definitivas dos parâmetros ecocardiográficos ou redução da DLCO, ou ainda que o *strain* tenha detectado alterações na função ventricular direita de forma extremamente precoce, ainda anterior a elevações consideráveis de pressão no sistema vascular pulmonar. Caso a segunda assertiva seja verdadeira, interferir precocemente no remodelamento ventricular, dado o diagnóstico precoce de

disfunção vascular pulmonar, pode ter impacto considerável no prognóstico de longo prazo da população com HP e HPCL.

Além do valor do *strain* em acrescer ao diagnóstico de HP, foram analisados também dados concernentes ao prognóstico de HP e sua relação com o *strain*. A análise dos pacientes que apresentaram HP e tiveram o CATE D indicado por apenas um dos critérios possibilita uma especulação interessante nesse sentido. Nos casos mais precoces pudemos observar em nossos dados que houve dois padrões de resposta ventricular direita: aqueles que dilataram o VD (medida objetiva, feita pelo ecocardiograma convencional) e após evoluíram com disfunção ventricular (identificada por redução no *strain*) (2 pacientes) e os que apresentaram alteração na deformação miocárdica do VD (mostrando precocemente disfunção ventricular) sem apresentar dilatação na cavidade (2 pacientes). Não sabemos ao certo o mecanismo que poderia levar a uma ou outra resposta. Seria o *strain* um marcador precoce de disfunção nessa população, mesmo sem ainda ter havido dilatação ventricular? Essa heterogeneidade de resposta ventricular é específica da HP associada à HPCL ou podemos extrapolar esses achados para as outras formas de HP? Teriam os pacientes com esses padrões distintos de resposta ventricular prognósticos diferentes? O pequeno número de pacientes na nossa amostra não permite uma conclusão definitiva nesse sentido, mas sugere que a avaliação do *strain* em outras formas de HP, mais prevalentes, pode trazer informações valiosas sobre a evolução da HP e o prognóstico dos pacientes.

Ainda no sentido de avaliar o prognóstico de HP nos pacientes com HPCL, os dados do *strain* de VD não se correlacionaram de forma significativa com dados de prognóstico tradicionais em outras formas de HP, como débito cardíaco, BNP ou teste de caminhada de 6 minutos. É possível que o *strain* consiga identificar alterações do VD que não sejam percebidas pelos métodos de estratificação de HP tradicionais. Outro método de avaliação funcional do ventrículo direito, a ressonância nuclear magnética, demonstrou que a fração de ejeção do ventrículo direito identifica uma população de pior prognóstico, independente de critérios hemodinâmicos(72). Ou seja, parâmetros de imagem e de função de VD conseguem captar implicações prognósticas independente de dados hemodinâmicos, particularmente o débito cardíaco e resistência vascular pulmonar. É razoável intuir que o *strain* de VD, um método mais barato e simples de avaliação da função ventricular direita possua uma capacidade similar de predição prognóstica, independente da hemodinâmica. Portanto, o fato de não haver grande correlação entre hemodinâmica e *strain* não significa necessariamente uma fragilidade do método. Pelo contrário, acreditamos que as informações prognósticas conferidas por ambos os métodos sejam complementares. Os nossos dados de sobrevida não mostraram diferença estatisticamente significativa quando comparamos os grupos divididos em *strain* maior que 20 e menor que 20%. No entanto, trata-se de uma amostra pequena, de uma doença rara, com apenas 1 óbito registrado. Essas limitações provavelmente influenciaram essa avaliação.

O *strain*, assim como o ecocardiograma convencional, tem suas limitações. Por serem pacientes adultos e com doença pulmonar crônica, a janela acústica é um dos principais limitantes, especialmente na captação e alinhamento do sinal do refluxo tricúspide e na obtenção das curvas de *strain*. Trinta por cento dos pacientes não puderam ter a PSAP estimada pelo refluxo tricuspídeo, valor esse que segue a literatura em estudos com a população adulta (24, 25). As curvas de *strain*, por sua vez, não foram confiáveis em apenas 2 pacientes, a despeito das dificuldades de janela acústica nesse grupo. Dessa forma, a partir desse dado podemos sugerir que o 2DST seja uma ferramenta que pode servir, de forma segura, para complementar os dados do ecocardiograma convencional, mesmo em grupos de pacientes com limitações técnicas.

A realização do 2DST ainda encontra outros limitantes. Ainda não está bem estabelecido no *rol* da agência nacional de saúde o pagamento diferenciado por essa avaliação complementar no ecocardiograma. No entanto, sabemos que a realização e a análise através desse método demandam um tempo extra, aparelhos com a tecnologia adequada do *software* e treinamento específico do executor.

As variações intra e interobservador também podem apresentar-se como fatores limitantes. Em nosso estudo, ambas as variações foram satisfatórias nos parâmetros de deformação avaliados, reforçando que o 2DST é uma ferramenta confiável e viável para a detecção de lesão da musculatura ventricular direita na HPCL.

Nosso estudo possui uma série de limitações que necessitam ser reconhecidas. Trata-se de um estudo unicêntrico, com uma amostra pequena de pacientes. Além disso, nem todos os pacientes, que tiveram a indicação de realização de CATE D pelos critérios previamente estabelecidos, realizaram a intervenção. Dessa forma, nem todos os pacientes com HPCL e risco de HP realizaram o procedimento diagnóstico confirmatório, impossibilitando o cálculo preciso da sensibilidade e especificidade do *strain*. No entanto, por se tratar de uma combinação de doenças raras (HP e HPCL) e, por termos avaliado sistematicamente toda a população de HPCL de um centro de referência nacional para a doença, consideramos os nossos dados ainda relevantes para a análise.

7. CONCLUSÕES

7. Conclusões

As principais conclusões deste estudo são:

1- A avaliação da função sistólica do VD através do *strain* longitudinal global e de parede livre é útil como parâmetro adicional no rastreamento de HP nos pacientes com HPCL e aumentou a sensibilidade diagnóstica do ecocardiograma convencional;

2 – Há mecanismos ainda desconhecidos de alteração da função sistólica ventricular direita e alterações estruturais do VD na HP associada a HPCL. O *strain* de VD identifica alterações não correlatas a métodos convencionais de estratificação de risco de HP e pode potencialmente prover informações adicionais ao prognóstico desta população.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. Referências bibliográficas

1. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004 Sep 30;351(14):1425-36. PubMed PMID: 15459304.
2. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67-119. PubMed PMID: 26320113.
3. Caminati A, Cassandro R, Harari S. Pulmonary hypertension in chronic interstitial lung diseases. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2013 Sep 1;22(129):292-301. PubMed PMID: 23997057.
4. 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.
5. 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.
6. Alves JL, Jr., Oleas FG, Souza R. Pulmonary Hypertension: Definition, Classification, and Diagnosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017 Oct;38(5):561-70. PubMed PMID: 29032560.
7. Moliner AM, Waligora J. The European Union Policy in the Field of Rare Diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1031:561-87. PubMed PMID: 29214592.
8. 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.
9. Bradley A Maron EH, Ryan J Tedford, Gabor Kovacs, Horst Olschewski, Jane A Leopold, Nazzareno Galie, Gerald Simonneau, Marc Humbert, Anna Baron, Evan Brittain, Gaurav Chodhary. Abstract 12017: The association between vascular resistance and mortality in patients with pulmonary hypertension. *Circulation*. 2019.
10. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmuller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J*. 2019 Jan;53(1). PubMed PMID: 30545970. Pubmed Central PMCID: 6351340.

11. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D34-41. PubMed PMID: 24355639.
12. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015 Oct;46(4):903-75. PubMed PMID: 26318161.
13. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan;53(1). PubMed PMID: 30545972. Pubmed Central PMCID: 6351333 (travel and lodging for attendance and participation in the 6th WSPH) from Actelion, Gilead, United Therapeutics and Bayer, honoraria for presentations from Gilead, and honoraria for participation in an end-point adjudication committee for an FDA-approved study from United Therapeutics, during the conduct of the study; and personal fees (honoraria and travel and lodging for presentations at meetings) from Actelion Pharmaceuticals, outside the submitted work. Conflict of interest: D. Badesch reports grants and personal fees (as steering committee member and site investigator) from Acceleron, Complexa, Bellerophon and Liquidia, grants, personal fees and advisory board work from Actelion, is a long-term stock holder of Johnson and Johnson, grants and personal fees (as advisory board member and site investigator) from Arena, Gilead and United Therapeutics/Lung LLC, personal fees for consultancy from Respira, grants and personal fees (as site investigator, advisory board member and consultant) from Bayer, outside the submitted work. Conflict of interest: J.S.R. Gibbs reports grants and personal fees from Actelion, GSK, MSD and Pfizer, personal fees from Arena, Bayer, Bellerophon, Complexa and Acceleron, and grants from United Therapeutics, during the conduct of the study. Conflict of interest: D. Gopalan has nothing to disclose. Conflict of interest: D. Khanna reports personal fees from Actelion, Bayer, Boehringer Ingelheim, Chemomab, Corbus, Covis, Cytori, EMD Sereno, Genentech/Roche, Gilead, GSK, Sanofi-Aventis and UCB Pharma; grants from Bayer, Boehringer Ingelheim, Genentech/Roche, Pfizer and Sanofi-Aventis; and has stock options with Eicos Sciences, Inc. He was also supported by the NIH/NIAMS (K24 AR063120). Conflict of interest: A. Manes reports grants and personal fees from Actelion, and grants from Bayer and Pfizer, outside the submitted work. Conflict of interest: R. Oudiz reports grants and consulting and speaker fees from Actelion, Gilead and United Therapeutics, grants from Aadi and GSK, consulting fees from Complexa, Acceleron and Medtronic, and grants and consulting fees from Arena and Reata, outside the submitted work. Conflict of interest: T. Satoh has nothing to disclose. Conflict of interest: F. Torres reports personal fees from Actelion, Bayer, Reata and Arena, and grants from Gilead, United Therapeutics, Medtronic, Eiger and Bellerophon, during the conduct of the study. Conflict of interest: A. Torbicki reports personal fees from Actelion,

AOP Orphan Pharmaceuticals, Bayer and MSD, and non-financial support from Pfizer, outside the submitted work; and is also a chairperson of the Foundation for Pulmonary Hypertension, which receives donations from outside parties to support its activities. The chair receives no financial compensation for this function.

14. Hoette S, Jardim C, Souza R. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: an update. *J Bras Pneumol*. 2010 Nov-Dec;36(6):795-811. PubMed PMID: 21225184.

15. Barreto TW, Lin KW. Noninvasive Treatments for Low Back Pain. *American family physician*. 2017 Sep 1;96(5):324-7. PubMed PMID: 28925652.

16. Saggat R, Sitbon O. Hemodynamics in pulmonary arterial hypertension: current and future perspectives. *Am J Cardiol*. 2012 Sep 15;110(6 Suppl):9S-15S. PubMed PMID: 22921033.

17. 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.

18. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006 Dec 19;48(12):2546-52. PubMed PMID: 17174196.

19. Jamal F, Bergerot C, Argaud L, Loufouat J, Ovize M. Longitudinal strain quantitates regional right ventricular contractile function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003 Dec;285(6):H2842-7. PubMed PMID: 12893635.

20. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Jul;23(7):685-713; quiz 86-8. PubMed PMID: 20620859.

21. Rohen JY, C; Lutjen-Drecoll, E. *Anatomia humana: Atlas fotogr ficode anatomia s st mica e regional*2016.

22. Karas MG, Kizer JR. Echocardiographic assessment of the right ventricle and associated hemodynamics. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012 Sep-Oct;55(2):144-60. PubMed PMID: 23009911.

23. Longobardo L, Suma V, Jain R, Carerj S, Zito C, Zwicke DL, et al. Role of Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography Strain in the Assessment of Right Ventricular Systolic Function and Comparison with Conventional Parameters. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017 Oct;30(10):937-46 e6. PubMed PMID: 28803684.

24. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, Berdoff RL, Goldberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *Journal of the American College of Cardiology*. 1985 Aug;6(2):359-65. PubMed PMID: 4019921.

25. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *Journal*

of the American College of Cardiology. 2004 Jun 16;43(12 Suppl S):40S-7S. PubMed PMID: 15194177.

26. Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2011 Jul 7;365(1):44-53. PubMed PMID: 21732836.

27. Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, Jardim CV, Gualandro SF. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J*. 2012 Jan;39(1):112-8. PubMed PMID: 21778170.

28. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jan 1;177(1):108-13. PubMed PMID: 17932378.

29. Torrent Guasp F. [On morphology and cardiac function. 5th communication]. *Rev Esp Cardiol*. 1967 Jan;20(1):14-32. PubMed PMID: 5598503. Sobre morfologia y funcionalismo cardiacos. V. comunicacion.

30. Torrent-Guasp F, Buckberg GD, Clemente C, Cox JL, Coghlan HC, Gharib M. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. I. The normal macroscopic structure of the heart. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2001 Oct;13(4):301-19. PubMed PMID: 11807730.

31. Torrent-Guasp F. [Structure and function of the heart]. *Rev Esp Cardiol*. 1998 Feb;51(2):91-102. PubMed PMID: 9542433. Estructura y funcion del corazon.

32. Buckberg G. Cardiac structure/function relationships: reality or deduction? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Jul;136(1):19-20. PubMed PMID: 18603047.

33. Heimdal A, Stoylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998 Nov;11(11):1013-9. PubMed PMID: 9812093.

34. Voigt JU, Cvijic M. 2- and 3-Dimensional Myocardial Strain in Cardiac Health and Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Sep;12(9):1849-63. PubMed PMID: 31488253.

35. Zerhouni EA, Parish DM, Rogers WJ, Yang A, Shapiro EP. Human heart: tagging with MR imaging--a method for noninvasive assessment of myocardial motion. *Radiology*. 1988 Oct;169(1):59-63. PubMed PMID: 3420283.

36. D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr*. 2000 Sep;1(3):154-70. PubMed PMID: 11916589.

37. Urheim S, Cauduro S, Frantz R, McGoon M, Belohlavek M, Green T, et al. Relation of tissue displacement and strain to invasively determined right ventricular stroke volume. *Am J Cardiol*. 2005 Oct 15;96(8):1173-8. PubMed PMID: 16214459.

38. Pirat B, McCulloch ML, Zoghbi WA. Evaluation of global and regional right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension using a novel speckle tracking method. *Am J Cardiol*. 2006 Sep 1;98(5):699-704. PubMed PMID: 16923465.

39. Guerra F, Stronati G, Fischietti C, Ferrarini A, Zuliani L, Pomponio G, et al. Global longitudinal strain measured by speckle tracking identifies subclinical heart involvement in patients with systemic sclerosis. *Eur J Prev Cardiol.* 2018 Oct;25(15):1598-606. PubMed PMID: 29966435.
40. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pellikka PA, Oh JK, et al. Reference Values for Right Ventricular Strain in Patients without Cardiopulmonary Disease: A Prospective Evaluation and Meta-Analysis. *Echocardiography.* 2015 May;32(5):787-96. PubMed PMID: 25323591.
41. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Jan;28(1):1-39 e14. PubMed PMID: 25559473.
42. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Hsiao JF, Maalouf JF, et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2011 Jun;139(6):1299-309. PubMed PMID: 21148241.
43. Venkatachalam S, Wu G, Ahmad M. Echocardiographic assessment of the right ventricle in the current era: Application in clinical practice. *Echocardiography.* 2017 Dec;34(12):1930-47. PubMed PMID: 28833543.
44. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Mar 1;167(5):735-40. PubMed PMID: 12480614.
45. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Apr 1;179(7):615-21. PubMed PMID: 19164700. Pubmed Central PMCID: 2720125.
46. Rivera-Lebron BN, Forfia PR, Kreider M, Lee JC, Holmes JH, Kawut SM. Echocardiographic and hemodynamic predictors of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2013 Aug;144(2):564-70. PubMed PMID: 23450321. Pubmed Central PMCID: 3734888.
47. Vassallo R, Harari S, Tazi A. Current understanding and management of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Thorax.* 2017 Oct;72(10):937-45. PubMed PMID: 28689173.
48. Torre O, Harari S. The diagnosis of cystic lung diseases: a role for bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy? *Respiratory medicine.* 2010 Jul;104 Suppl 1:S81-5. PubMed PMID: 20430602.
49. Seely JM, Salahudeen S, Sr., Cadaval-Goncalves AT, Jamieson DH, Dennie CJ, Matzinger FR, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a comparative study of computed tomography in children and adults. *Journal of thoracic imaging.* 2012 Jan;27(1):65-70. PubMed PMID: 21042223.
50. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med.* 2002 Feb 14;346(7):484-90. PubMed PMID: 11844849.

51. Le Pavec J, Lorillon G, Jais X, Tcherakian C, Feuillet S, Dorfmuller P, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Chest*. 2012 Nov;142(5):1150-7. PubMed PMID: 22459770.
52. Radzikowska E. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *Advances in respiratory medicine*. 2017;85(5):277-89. PubMed PMID: 29083024.
53. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J*. 2006 Jun;27(6):1272-85. PubMed PMID: 16772390.
54. Attili AK, Kazerooni EA, Gross BH, Flaherty KR, Myers JL, Martinez FJ. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical-pathologic correlation. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2008 Sep-Oct;28(5):1383-96; discussion 96-8. PubMed PMID: 18794314.
55. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Limper AH. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med*. 2000 Jun 29;342(26):1969-78. PubMed PMID: 10877650.
56. Kim HJ, Lee KS, Johkoh T, Tomiyama N, Lee HY, Han J, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in adults: high-resolution CT-pathology comparisons and evolutionary changes at CT. *European radiology*. 2011 Jul;21(7):1406-15. PubMed PMID: 21311888.
57. Grobost V, Khouatra C, Lazor R, Cordier JF, Cottin V. Effectiveness of cladribine therapy in patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Nov 30;9:191. PubMed PMID: 25433492. Pubmed Central PMCID: 4268858.
58. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, Maitre S, Parent F, Le Gall C, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jan;161(1):216-23. PubMed PMID: 10619823.
59. Dauriat G, Mal H, Thabut G, Mornex JF, Bertocchi M, Tronc F, et al. Lung transplantation for pulmonary langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation*. 2006 Mar 15;81(5):746-50. PubMed PMID: 16534477.
60. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014 Jul;73(7):1340-9. PubMed PMID: 23687283. Pubmed Central PMCID: 4078756.
61. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, Saggar R, Belperio JA, Ross DJ, et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory medicine*. 2008 Sep;102(9):1305-10. PubMed PMID: 18619825. Pubmed Central PMCID: 2649722.
62. Freitas CSG, Baldi BG, Jardim C, Araujo MS, Sobral JB, Heiden GI, et al. Pulmonary hypertension in lymphangiomyomatosis: prevalence, severity and the role of carbon monoxide diffusion capacity as a screening method. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Apr 20;12(1):74. PubMed PMID: 28427470. Pubmed Central PMCID: 5399314.
63. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs A, et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle

ergometry: a randomised study. *Eur Respir J*. 1999 Dec;14(6):1304-13. PubMed PMID: 10624759. Epub 2000/01/07.

64. Duarte AA, Pereira CA, Rodrigues SC. Validation of new brazilian predicted values for forced spirometry in caucasians and comparison with predicted values obtained using other reference equations. *J Bras Pneumol*. 2007 Sep-Oct;33(5):527-35. PubMed PMID: 18026650.

65. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007 Jul-Aug;33(4):397-406. PubMed PMID: 17982531.

66. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81. PubMed PMID: 7154893.

67. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989 Sep-Oct;5(5):303-11; discussion 12-3. PubMed PMID: 2520314.

68. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986 Feb 15;57(6):450-8. PubMed PMID: 2936235.

69. Ishizu T, Seo Y, Atsumi A, Tanaka YO, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, et al. Global and Regional Right Ventricular Function Assessed by Novel Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017 Dec;30(12):1203-13. PubMed PMID: 29079046.

70. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Feb;28(2):183-93. PubMed PMID: 25623220.

71. Costa EL, Jardim C, Bogossian HB, Amato MB, Carvalho CR, Souza R. Acute vasodilator test in pulmonary arterial hypertension: evaluation of two response criteria. *Vascul Pharmacol*. 2005 Sep;43(3):143-7. PubMed PMID: 16061423.

72. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, Mauritz GJ, Heymans MW, Bogaard HJ, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Dec 6;58(24):2511-9. PubMed PMID: 22133851.

ANEXOS

Anexo 1. Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE
SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa: Avaliação do *strain* como ferramenta diagnóstica para hipertensão pulmonar na histiocitose pulmonar de células de Langerhans

Pesquisador principal: CAIO JULIO CESAR FERNANDES

Departamento/Instituto: Divisão De Pneumologia Do Instituto Do Coração (InCor)

Convite à participação:

Convidamos o (a) Senhor(a) para participar de uma pesquisa, pois apresenta a doença chamada histiocitose de Células de Langerhans Pulmonar. O objetivo desse estudo é descobrir quais alterações geram falta de ar, cansaço e intolerância aos esforços físicos em cada paciente, já que eles podem ter origem pulmonar, cardíaca ou ambas.

Procedimentos e exames que serão realizados:

Nenhum dos exames abaixo é considerado experimental, todos eles são feitos regularmente pelos pacientes que têm a mesma doença que o(a) senhor(a) e que estão tratando no Ambulatório de Doenças Pulmonares Intersticiais da Divisão de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Vamos oferecer aos pacientes participantes desse estudo os mesmos exames que seriam solicitados pelos médicos durante acompanhamento no Ambulatório. A decisão de tratamento da sua doença ficará sob responsabilidade do médico pneumologista que o acompanha. Utilizaremos as seguintes informações a seu respeito:

Os pacientes com histiocitose de Células de Langerhans Pulmonar que aceitarem participar dessa pesquisa realizarão as seguintes tarefas com duração de aproximadamente 5 horas em uma visita:

- Avaliação clínica: aplicação de questionário com perguntas e exame físico.
- Prova de Função Pulmonar: é um exame em que o paciente fica sentado e respirando por uma peça na boca. Também é indolor e o objetivo é assoprar ou prender o ar

conforme a orientação do técnico. Não é um exame de esforço ou exercício, mas algumas manobras exigem um sopro forte e contínuo.

- Teste de caminhada de 6 minutos: o senhor(a) será orientado(a) por profissional capacitado a caminhar durante 6 minutos, durante os quais serão medidos a sua oxigenação e quantos metros caminhou durante esse período.

- Ecocardiograma: é um exame não invasivo em que uma peça de plástico com gel é colocada sobre parte do tórax com o objetivo de gerar imagens que mostram como o coração está funcionando. É como um exame de ultrassonografia, mas feito no tórax. É um procedimento indolor, em que o paciente fica acordado, deitado e dura cerca de 20 a 30 minutos, no máximo. Não precisa ser feito em jejum.

- Teste de exercício cardiorrespiratório máximo incremental em esteira ergométrica: o(a) senhor(a) será orientado(a) por profissionais médicos capacitados a caminhar sobre uma esteira, com aferição de pressão arterial, oxigenação e eletrocardiograma.

- Cateterismo de câmaras cardíacas direitas: Esse exame só será realizado nos pacientes em que os testes acima sugerirem alterações do coração. Recomenda-se jejum de 4 horas antes do exame e o paciente deverá vir com um acompanhante. No procedimento, um fio de plástico é introduzido numa veia (do pescoço, braço ou virilha, a depender da escolha do médico especialista que faz o exame) e vai até os pulmões. Geralmente a dor é só da picada da anestesia que é feita no local onde vai entrar o cateter. O exame é feito com o paciente acordado, não sendo necessária sedação. São realizadas medidas de funcionamento do coração e da circulação pulmonar e geralmente o exame demora cerca de 40 minutos. O paciente fica cerca de 4 horas em observação após o exame. Não será administrado contraste.

O senhor (a) poderá apresentar algumas alterações durante o teste cardiopulmonar de exercício e o cateterismo cardíaco como elevação ou redução da pressão arterial, palpitações, dor no peito, tontura, desmaio ou redução da oxigenação. Esses eventos são raros e controláveis e o exame será suspenso pelo médico imediatamente sempre que necessário com pronto tratamento de qualquer complicação. Foi descrito risco de vida em apenas 0,05% dos casos submetidos ao cateterismo do tipo que o(a) senhor(a) será submetido. Nenhum dos procedimentos acima é considerado experimental, estando todos bem estabelecidos na literatura.

Benefícios para o participante:

Com o diagnóstico da causa de falta de ar causada pela histiocitose de células de Langerhans Pulmonar, cada um dos(as) senhores(as) se beneficiará de tratamento específico para a causa exata dos seus sintomas.

Esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa:

Durante e após o término do presente estudo, os pacientes continuarão em acompanhamento no Ambulatório de Doenças Pulmonares Intersticiais da Divisão de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

O senhor(a) terá plena liberdade de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma. O sigilo das suas informações e sua privacidade são garantidos durante toda a participação do estudo e o senhor(a) receberá uma via do termo de consentimento. Haverá prestação gratuita de cuidados integrais à sua saúde pelo tempo que for necessário para o tratamento de eventuais danos decorrentes de sua participação na pesquisa. Fica

garantida ainda indenização em caso de ocorrência desses eventuais danos. Não haverá despesas pessoais para o participante da pesquisa ou responsável legal em qualquer fase deste estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é o Dr. Caio Julio Cesar Fernandes que pode ser encontrado no endereço. *Instituto do Coração – InCor, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 8^o andar, bairro Cerqueira César*, telefone(s) 2661-5695. Outro pesquisador participante é a *Dra. Juliana Barbosa Sobral*, que pode ser encontrada no endereço *Instituto do Coração – InCor, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 8^o andar, bairro Cerqueira César*, telefone(s) 2661-7578 ou 2661-5801, ou pelo email julianabsobral@gmail.com Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5o andar – tel: (11) 2661- 6442 ramais 16, 17, 18, ou (11) 2661-7585; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “Avaliação do *strain* como ferramenta diagnóstica para hipertensão pulmonar na histiocitose pulmonar de células de Langerhans”. Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Dr Caio Fernandes) ou pessoa por ele delegada (*Dra. Juliana Sobral*) sobre a minha decisão em participar nesse estudo.

Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via assinada pelo pesquisador.

Assinatura Participante / representante legal

Data __ / __ / __

Assinatura responsável pelo estudo

Data __ / __ / __