

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

Maysa Ramos Vilela

**PERFIL CLÍNICO E ECOCARDIOGRÁFICO DOS
PACIENTES COM HIPERTENSÃO PULMONAR EM UM
CENTRO DE REFERÊNCIA NO RIO DE JANEIRO**

Rio de Janeiro

2024

Maysa Ramos Vilela

**PERFIL CLÍNICO E ECOCARDIOGRÁFICO DOS
PACIENTES COM HIPERTENSÃO PULMONAR EM UM
CENTRO DE REFERÊNCIA NO RIO DE JANEIRO**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Édson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito final para obtenção do grau de Mestre em Cardiologia.

Orientadores:

Prof^a. Dra. Andréa Silvestre de Sousa

Prof. Dr. Marcelo Iorio Garcia

Rio de Janeiro

2024

AGRADECIMENTOS

É com imensa felicidade que expresso meus sinceros agradecimentos a todas as pessoas que contribuíram para a realização deste projeto de mestrado. Os desafios, aprendizados e conquistas só foram possíveis graças ao apoio generoso de todos.

Em primeiro lugar, quero expressar minha profunda gratidão à minha família. Em especial meu marido, **Gabriel**. Seu apoio incondicional foi meu alicerce, atravessamos os momentos difíceis e celebramos as vitórias, sempre juntos. Aos meus pais, **Jane e Carlos**, fonte inesgotável de amor e inspiração, vocês proporcionaram as bases para todas as minhas conquistas. Cada vitória é compartilhada com vocês, e dedico este trabalho a todos os membros da minha família.

Aos meus amigos, companheiros nesta jornada acadêmica, agradeço por estarem ao meu lado, oferecendo apoio moral, incentivando meu progresso e compartilhando as alegrias e desafios deste percurso.

Aos meus orientadores, **Marcelo Iorio e Andrea Silvestre**, que dedicaram tempo, conhecimento e paciência ao meu desenvolvimento acadêmico, expresso minha profunda gratidão. Não poderia deixar de agradecer também ao professor **Ronir Raggio**, suas orientações foram fundamentais para a construção deste projeto. Agradeço a confiança depositada em mim e por inspirarem minha dedicação à pesquisa em cardiologia.

Quero estender meus agradecimentos a todos os funcionários e colaboradores envolvidos neste projeto. Ao Dr. **Daniel Waedge**, médico pneumologista do centro de referência em Hipertensão pulmonar, a enfermeira **Isabel**, do SME, e ao então secretário da pós-graduação, **Henry**, todos indispensáveis para o sucesso desta empreitada.

Por fim, mas não menos importante, expresso meu reconhecimento aos pacientes que participaram deste estudo. Suas contribuições são valiosas e fundamentais para o avanço da ciência e da medicina. Espero sinceramente que os resultados desta pesquisa possam beneficiar não apenas a comunidade científica, mas também a saúde e o bem-estar daqueles que enfrentam os desafios desta condição.

Esta dissertação é o resultado de um esforço coletivo, e levo comigo a gratidão por todos os que fizeram parte dessa trajetória.

RESUMO

PERFIL CLÍNICO E ECOCARDIOGRÁFICO DOS PACIENTES COM HIPERTENSÃO PULMONAR EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO RIO DE JANEIRO

Maysa Ramos Vilela

Orientadores: Prof^a. Dra. Andréa Silvestre de Sousa

Prof. Dr. Marcelo Iorio Garcia

Resumo da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Édson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito final para obtenção do grau de Mestre em Cardiologia.

INTRODUÇÃO: A hipertensão pulmonar (HP) engloba um grupo de doenças raras e com grave evolução, como a hipertensão arterial pulmonar e a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. Pouco se conhece sobre o perfil de gravidade e as causas de óbito dos pacientes com HP nos diferentes centros de referência no Brasil.

OBJETIVOS: Avaliar o perfil de gravidade dos pacientes com HP acompanhados em centro de referência através de escores de risco clínico e ecocardiográfico e descrever as causas de óbito.

MÉTODOS: Estudo observacional de participantes consecutivos de um programa protocolizado de um centro de referência em HP dos Grupos 1,4 ou 5, incluídos entre março de 2018 a fevereiro de 2020, e seguidos até abril de 2023. Foram avaliados como desfechos: morte global, síncope ou internação por insuficiência cardíaca. Foram calculados os escores de risco REVEAL Lite 2 e REVEAL-Echo, diferenciando casos incidentes (diagnóstico <6 meses do período de inclusão) e prevalentes (diagnóstico \geq 6 meses) nos desfechos isolados e combinados.

RESULTADOS: Foram incluídos 83 pacientes, 76% mulheres, idade média 47 ± 14 anos, 51,8% em classe funcional II, 56% com disfunção sistólica do ventrículo direito e 40% com risco moderado pelo escore clínico (REVEAL Lite 2). Utilizando a calculadora REVEAL-Echo, 22,5% tiveram sua avaliação de risco aumentada. Óbito ocorreu em 21 participantes (25,3%), com pior desfecho isolado ($p=0,02$) e combinado ($p=0,001$) entre os incidentes, sendo as doenças do aparelho circulatório a principal causa de morte (47,6%).

CONCLUSÕES: Apesar do predomínio da classe funcional II, os achados ecocardiográficos sugerem um perfil de maior gravidade desta população, inclusive entre os pacientes incidentes. Estes resultados reforçam a importância do diagnóstico precoce e da necessidade de otimizar a terapia específica para HP de acordo com o perfil de risco individual.

Palavras-Chave: Hipertensão pulmonar; Ecocardiografia; Disfunção ventricular direita; Deformação longitudinal global; Indicador de risco.

ABSTRACT

CLINICAL AND ECHOCARDIOGRAPHIC PROFILE OF PULMONARY HYPERTENSION PATIENTS AT A REFERRAL CENTER IN RIO DE JANEIRO

BACKGROUND: Pulmonary hypertension (PH) encompasses a group of rare and severe diseases, such as pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Limited knowledge exists regarding the severity profile and causes of death among patients with PH across different reference centers in Brazil.

OBJECTIVES: Evaluate the severity profile of patients with PH monitored at a reference center through clinical and echocardiographic risk scores and describe the causes of mortality.

METHODS: Observational study of consecutive participants in a protocolized program at a pulmonary hypertension reference center within Groups 1, 4, or 5, enrolled between March 2018 and February 2020, and followed until April 2023. Outcomes assessed included overall mortality, syncope, or hospitalization due to heart failure. Risk scores REVEAL Lite 2 and REVEAL-Echo were computed, differentiating incident cases (diagnosis < 6 months from the inclusion period) and prevalent cases (diagnosis \geq 6 months) in both individual and combined outcomes.

RESULTS: Eighty-three patients were included, 76% of whom were women, with a mean age of 47 ± 14 years. Among them, 51.8% were in functional class II, 56% exhibited right ventricular systolic dysfunction, and 40% were categorized as moderate risk by the clinical score (REVEAL Lite 2). Using the REVEAL-Echo calculator, 22.5% had an increased risk assessment. Death occurred in 21 participants (25.3%), with a worse isolated outcome ($p=0.02$) and combined outcome ($p=0.001$) among incident cases, with circulatory system diseases being the primary cause of death (47.6%).

CONCLUSIONS: Despite the predominance of functional class II, echocardiographic findings suggest a more severe profile in this population, particularly among incident patients. These results underscore the importance of early diagnosis and the necessity to optimize specific therapy for pulmonary hypertension according to individual risk profiles.

Key Words: Pulmonary hypertension; Echocardiography; Right ventricular dysfunction; Global longitudinal strain; Risk index.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1- LINHA DO TEMPO E DEFINIÇÃO DOS CASOS INCIDENTES E PREVALENTES DA AMOSTRA.....	33
FIGURA 2- FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS PACIENTES.....	37
FIGURA 3- FLUXOGRAMA DE EVOLUÇÃO DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO.....	38
FIGURA 4- CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA DE KAPLAN-MEIER ENTRE OS CASOS INCIDENTES E PREVALENTES PARA O DESFECHO ÓBITO E O DESFECHO COMBINADO.....	43
FIGURA 5- NÚMERO DE PACIENTES COM E SEM USO DE TERAPIA FARMACOLÓGICA ESPECÍFICA ENTRE INCIDENTES E PREVALENTES.....	44
FIGURA 6- DISTRIBUIÇÃO DA DISFUNÇÃO SISTÓLICA DO VENTRÍCULO DIREITO DE ACORDO COM DIFERENTES PARÂMETROS DE ANÁLISE DA FUNÇÃO.....	50
FIGURA 7- GRÁFICO DE BLAND-ALTMAN: ANÁLISE INTEROBSERVADOR DO STRAIN LONGITUDINAL (SL) DA PAREDE LIVRE DO VENTRÍCULO DIREITO (VD).....	51
FIGURA 8- GRÁFICO DE BLAND-ALTMAN: ANÁLISE INTRAOBSERVADOR DO STRAIN LONGITUDINAL (SL) DA PAREDE LIVRE DO VENTRÍCULO DIREITO (VD).....	51
FIGURA 9- FREQUÊNCIAS OBSERVADAS DAS DIFERENTES CATEGORIAS DE FSVD E STRAIN DO VD ENTRE OS PACIENTES INCIDENTES E PREVALENTES.....	52
FIGURA 10- CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA DE KAPLAN-MEIER ENTRE OS ESTRATOS DE FSVD E STRAIN PARA O DESFECHO ÓBITO E O DESFECHO COMBINADO.....	54
FIGURA 11- GRÁFICOS COM AS FREQUÊNCIAS OBSERVADAS DAS CAUSAS IMEDIATA E CAUSA BÁSICA DE ÓBITO.....	57

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DA POPULAÇÃO ESTUDADA	39
TABELA 2- DISTRIBUIÇÃO DAS DIFERENTES ETIOLOGIAS E SUBGRUPOS DE HP NA AMOSTRA.....	40
TABELA 3- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS GRUPOS INCIDENTE E PREVALENTE.....	42
TABELA 4- TERAPIA ESPECÍFICA EM USO ENTRE OS GRUPOS INCIDENTE E PREVALENTE	45
TABELA 5- VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS DOS PACIENTES NO CATETERISMO CARDÍACO DIREITO DIAGNÓSTICO	46
TABELA 6- CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO GERAL E ENTRE OS GRUPOS DE PACIENTES PREVALENTES E INCIDENTES.....	48
TABELA 7- ANÁLISE DA VARIABILIDADE INTRA E INTEROBSERVADOR DAS MEDIDAS DO STRAIN DO VD.....	50
TABELA 8- DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS DE ACORDO COM O STRAIN E A FSVD: EM RELAÇÃO AO ÓBITO E DESFECHO COMBINADO.....	53
TABELA 9- PACIENTES NOS QUAIS NÃO FOI POSSÍVEL A REALIZAÇÃO DO STRAIN DO VD E ASSOCIAÇÃO A MORTALIDADE	55
TABELA 10- FREQUÊNCIA ABSOLUTA E RELATIVA DOS PACIENTES ENTRE OS TRÊS GRUPOS DE RISCO DISCRIMINADOS PELOS ESCORE REVEAL-ECHO E REVEAL LITE 2.....	56
TABELA 11- PACIENTES EM CADA UM DOS QUATRO GRUPOS DE RISCO DISCRIMINADOS QUANDO OS SUBGRUPOS DO ESCORE REVEAL LITE 2 SÃO ANALISADOS DE ACORDO COM O ESCORE REVEAL-ECHO	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD	Átrio direito
BNP	Sigla em inglês para Peptídeo natriurético cerebral
BCC	Bloqueador do canal de cálcio
CCD	Cateterismo cardíaco direito
CF	Classe funcional
DP	Derrame pericárdico
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ETT	Ecocardiograma transtorácico
FAC	Sigla em inglês para Variação de áreas diastólica e sistólica do ventrículo direito
FSVD	Função sistólica do ventrículo direito
HP	Hipertensão pulmonar
HPTEC	Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
IC	Insuficiência cardíaca
IT	Insuficiência tricúspide
NT-proBNP	Sigla em inglês para Porção N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMS	Organização mundial de saúde
Pcap	Pressão capilar pulmonar

PmAP	Pressão média da artéria pulmonar
PsAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar
SGL	Strain global longitudinal
SLPL	Strain longitudinal da parede livre
RVP	Resistência vascular pulmonar
S'	Velocidade de pico sistólico do anel tricúspide
TAPSE	Sigla em inglês para Excursão sistólica longitudinal do anel tricúspide
TC6m	Teste de caminhada de seis minutos
uW	Unidades Wood
VD	Ventrículo direito

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
1.1 DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA HIPERTENSÃO PULMONAR	3
1.1.1 <i>Hipertensão arterial pulmonar (Grupo 1)</i>	5
1.1.2 <i>Hipertensão pulmonar secundária à doença cardíaca esquerda (Grupo 2)</i>	6
1.1.3 <i>Hipertensão pulmonar secundária à doença pulmonar e/ou hipóxia (Grupo 3)</i>	7
1.1.4 <i>Hipertensão pulmonar secundária à obstrução vascular crônica por tromboembolismo ou trombose in situ das artérias pulmonares (Grupo 4)</i>	7
1.1.5 <i>Hipertensão pulmonar com mecanismos indeterminados e/ou multifatoriais (Grupo 5)</i>	8
1.2 EPIDEMIOLOGIA	10
1.3 DIAGNÓSTICO	11
1.4 TRATAMENTO E METAS TERAPÊUTICAS	13
1.5 AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA	15
1.5.1 <i>Sobrevida e causas de morte</i>	15
1.5.2 <i>Estratificação de risco</i>	16
1.6 O VENTRÍCULO DIREITO NA HIPERTENSÃO PULMONAR.....	19
1.6.1 <i>O papel do ecocardiograma na avaliação prognóstica da hipertensão pulmonar</i>	20
1.7 O PAPEL DOS CENTROS DE REFERÊNCIA E DOS REGISTROS DE HP	27
JUSTIFICATIVA	29
OBJETIVOS	30
1.8 OBJETIVO GERAL	30
1.9 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
MÉTODOS	31
1.10 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO E SELEÇÃO DA POPULAÇÃO	31
1.11 PROCEDIMENTOS DE INVESTIGAÇÃO E FONTE DE COLETA DE DADOS.....	32
1.11.1 <i>Variáveis clínicas, demográficas e laboratoriais</i>	32
1.11.2 <i>Variáveis ecocardiográficas</i>	34
1.11.3 <i>Variáveis hemodinâmicas</i>	35
1.12 DESFECHOS.....	35
1.13 ASPECTOS ÉTICOS	35
1.14 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	36

RESULTADOS.....	37
1.15 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO ESTUDADA	37
1.16 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS INCIDENTE E PREVALENTE EM RELAÇÃO ÀS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS	41
1.17 DADOS HEMODINÂMICOS DA POPULAÇÃO ESTUDADA E COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS INCIDENTE E PREVALENTE	45
1.18 DADOS ECOCARDIOGRÁFICOS DA POPULAÇÃO ESTUDADA E COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS INCIDENTE E PREVALENTE	46
1.19 ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DA POPULAÇÃO ESTUDADA ATRAVÉS DO SCORE REVEAL LITE 2 E REVEAL- ECHO: COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS INCIDENTE E PREVALENTE.....	55
1.20 CAUSAS DE MORTE NA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	57
DISCUSSÃO	59
1.21 LIMITAÇÕES E PONTOS FORTES	66
CONCLUSÕES	68
ANEXO I.....	68
ANEXO II	73
REFERÊNCIAS.....	74

INTRODUÇÃO

A Hipertensão Pulmonar (HP) é uma síndrome clínica e hemodinâmica que engloba um grupo de doenças raras e com grave evolução, como a hipertensão arterial pulmonar (HAP) e a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC).^{1; 2} Estas condições são caracterizadas pela obstrução e remodelamento progressivo do leito vascular pulmonar, gerando aumento da resistência vascular pulmonar, com evolução para insuficiência cardíaca direita e declínio funcional. Apesar de avanços no tratamento, registros recentes reportam taxas de mortalidade que chegam a 21% em três anos³ e as causas de óbito, em grande parte, ocorrem por falência ventricular direita.⁴

A maior parte dos dados clínicos e epidemiológicos sobre estas formas de HP deriva de registros norte-americanos e europeus.^{5; 6} Os sintomas inespecíficos, além da necessidade de exames invasivos para confirmação do perfil hemodinâmico, contribuem para o atraso no diagnóstico, mesmo em países desenvolvidos.⁷ O início do tratamento em uma fase avançada da doença tem impacto negativo na sobrevida dos pacientes. As diretrizes atuais¹ recomendam que o seguimento clínico dos pacientes com HAP, HPTEC e outras formas graves de HP, seja realizado em centros de referência e o tratamento guiado pela estratificação periódica do risco de progressão da doença e morte

Diversos escores de risco foram validados, como a calculadora derivada do registro americano REVEAL 2.0⁸ e sua versão abreviada, REVEAL Lite 2.⁹ Uma combinação de diferentes variáveis prognósticas estratifica os pacientes em três estratos de risco de mortalidade em um ano. Todos os escores de risco avaliam de forma direta ou indireta a função ventricular direita. Recentemente, na tentativa de melhorar ainda mais a capacidade preditiva e de explorar o valor prognóstico dos parâmetros ecocardiográficos na HP, foi desenvolvido o escore REVEAL-Echo.¹⁰ O uso associado dos escores REVEAL Lite 2 e REVEAL-Echo permitiu com que os pacientes fossem categorizados em quatro estratos de risco, refinando ainda mais a capacidade preditiva da estratificação.

Tendo em vista a escassez de dados nacionais, este estudo tem como objetivos caracterizar o perfil de gravidade dos pacientes com HP acompanhados em um centro de referência brasileiro através de um escore de risco clínico e um escore ecocardiográfico,

comparar os casos incidentes e prevalentes e descrever as causas de óbito da população. Avalia-se ainda a experiência deste centro no uso de novas ferramentas ecocardiográficas que permitem melhor estratificação do prognóstico e seguimento clínico.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 Definição e classificação da hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar é uma condição clínica caracterizada pelo aumento da pressão na circulação pulmonar. A circulação pulmonar é fisiologicamente um sistema de baixa resistência e alta complacência, mantendo uma baixa pressão e alto fluxo.¹¹ O aumento persistente da pressão na circulação pulmonar pode ser consequência ou fazer parte da fisiopatologia de diversas doenças - pulmonares, cardíacas, sistêmicas e infecciosas. A definição hemodinâmica da hipertensão pulmonar é obtida através do cateterismo cardíaco direito (CCD), com os valores da pressão média da artéria pulmonar (PmAP) e da resistência vascular pulmonar (RVP) considerados elementos centrais para o diagnóstico.

A classificação da hipertensão pulmonar foi inicialmente proposta por Hatano e cols. em 1973, com a divisão da HP em primária ou secundária, definida, respectivamente, pela ausência ou presença de causas ou fatores de risco identificáveis.¹² Em 1998, durante o segundo Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar, foi proposta a classificação clínica da HP com o objetivo de orientar a investigação diagnóstica, agrupando as diferentes causas de acordo com os mecanismos fisiopatológicos em comum.¹² Desde então, periodicamente, atualizações são realizadas, sendo a última discutida em 2018, em Nice, na França.¹³

Durante o sexto Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar realizado em Nice, para revisão de conceitos fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos da HP, foram propostas mudanças tanto nos pontos de corte hemodinâmicos, quanto na sua classificação clínica.¹³ Historicamente o ponto de corte da pressão média da artéria pulmonar em repouso para o diagnóstico de hipertensão pulmonar era de 25 mmHg.¹⁴ A nova definição hemodinâmica levou em consideração resultados de uma metanálise publicada por Kovacs e cols. em 2009¹⁵ que, através do cateterismo cardíaco direito, avaliou a PmAP de 1.187 indivíduos hígidos, encontrando um valor médio de $14 \pm 3,3$ mmHg. A média com dois desvios padrões acima deste valor sugeriu o ponto de corte de 20 mmHg como valor anormal da PmAP em repouso.^{1: 13} Além da PmAP, outros dois parâmetros importantes derivados do cateterismo cardíaco direito são a

resistência vascular pulmonar e a pressão capilar pulmonar (Pcap). Recentemente, houve também uma mudança no ponto de corte da RVP, com o valor acima de 2 unidades Wood (uW) sendo considerado critério diagnóstico para HP pré-capilar.¹ O ponto de corte para a Pcap sugerido pelas Sociedades Europeia de Cardiologia e de Pneumologia se manteve menor ou igual a 15 mmHg para a HP pré-capilar.¹ A combinação dos resultados da PmAP, RVP e Pcap definem o diagnóstico hemodinâmico da hipertensão pulmonar como: HP pré-capilar, HP pós-capilar ou HP combinada (Quadro 1).¹³

Além da caracterização hemodinâmica, o diagnóstico final e a classificação clínica da HP devem se fundamentar no contexto clínico e em outros resultados no processo de investigação diagnóstica.¹ A classificação clínica da hipertensão pulmonar categoriza as diversas condições associadas em cinco grupos de acordo com mecanismos fisiopatológicos, características hemodinâmicas e estratégias de tratamento (Quadro 2).¹ A classificação clínica consiste em: Grupo 1: Hipertensão arterial pulmonar; Grupo 2: HP associada a doenças do coração esquerdo; Grupo 3: HP associada a doenças pulmonares e/ou hipoxêmicas; Grupo 4: HP associada à obstrução da artéria pulmonar e Grupo 5: HP de causa multifatorial ou desconhecida.¹ Os grupos 1, 3 e 4 são, por definição, caracterizados como hipertensão pulmonar pré-capilar. O grupo 2 é caracterizado como hipertensão pós-capilar, com possibilidade de evolução para uma forma combinada (pré- e pós-capilar). Já o grupo 5 pode apresentar características múltiplas: pré-capilar, pós-capilar ou combinada.¹

Quadro 1- Definição hemodinâmica da hipertensão pulmonar

Definição	Características hemodinâmicas	Grupo clínico*
HP pré-capilar	PmAP > 20 mmHg Pcap ≤ 15 mmHg RVP > 2 uW	1, 3, 4 e 5
HP pós-capilar isolada	PmAP > 20 mmHg Pcap > 15 mmHg RVP ≤ 2 uW	2 e 5
HP combinada pré e pós-capilar	PmAP > 20 mmHg Pcap > 15 mmHg RVP > 2 uW	2 e 5

*Grupo clínico: 1: hipertensão arterial pulmonar; 2: doença do coração esquerdo; 3: doença pulmonar e/ou doença com hipoxemia; 4: HP associado a obstrução da artéria pulmonar; 5: HP com mecanismo desconhecido ou multifatorial. HP: hipertensão pulmonar; PmAP: pressão média da artéria pulmonar; Pcap: pressão capilar pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; uW: unidades Wood. Adaptado de Humbert e colaboradores, 2022.¹

1.1.1 Hipertensão arterial pulmonar (Grupo 1)

Os pacientes do grupo 1 apresentam hipertensão arterial pulmonar, caracterizada pelo remodelamento das artérias e arteríolas pulmonares. O mecanismo fisiopatológico envolve a ocorrência de hiperplasia e hipertrofia das camadas adventícia, média e íntima com o surgimento de lesões plexiformes, dilatações aneurismáticas em pequenas artérias e arteríolas e oclusão do lúmen por matrizes proteicas e miofibroblastos.¹⁶ Além do remodelamento vascular, ocorre também vasoconstrição devido a redução na produção de vasodilatadores pelas células endoteliais doentes, trombose in situ com a oclusão de pequenos vasos, e o aumento da rigidez da parede arterial devido ao aumento da matriz extracelular.¹⁶ Todas estas alterações levam ao aumento da resistência vascular pulmonar.

A HAP dessa forma é caracterizada pela presença de hipertensão pulmonar com padrão pré-capilar, quando excluídas outras causas pulmonares e tromboembólicas. A HAP pode ocorrer de forma hereditária, idiopática, como também pode ocorrer secundária a drogas, a doenças do

tecido conjuntivo, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), hipertensão portal, cardiopatia congênita e esquistossomose.¹

A hipertensão arterial pulmonar é uma doença progressiva que leva à falência do ventrículo direito, sendo esta a principal causa de mortalidade entre os pacientes.¹⁷ Apesar dos importantes avanços alcançados no conhecimento da fisiopatologia e patogenia, além do desenvolvimento de fármacos específicos, a HAP ainda é marcada por alta morbimortalidade, o que torna o seu manejo um grande desafio. A confirmação diagnóstica da HAP deve ser realizada através do CCD em centros especializados.¹ O subgrupo de pacientes com HAP idiopática, hereditária ou com HAP associada a drogas deve realizar o teste de vasorreatividade pulmonar durante o CCD para avaliação da resposta hemodinâmica a vasodilatadores. Os pacientes com teste de vasorreatividade pulmonar positivo devem iniciar a terapia com bloqueadores de canais de cálcio (BCC).^{18; 19} Os demais pacientes devem ser avaliados para o início de fármacos específicos para HAP.¹

1.1.2 Hipertensão pulmonar secundária à doença cardíaca esquerda (Grupo 2)

A HP secundária à doença cardíaca esquerda é definida hemodinamicamente pelo achado de HP pós-capilar. Esta condição ocorre pelo aumento da pressão hidrostática do sistema vascular pulmonar de forma retrógrada, secundária a elevação da pressão média do átrio esquerdo, com RVP normal. A persistente elevação da pressão na circulação venosa pulmonar pode causar vasoconstrição excessiva e remodelamento arterial pulmonar, aumentando também a RVP. Neste caso caracterizando a HP combinada pré e pós-capilar. O aumento da RVP está associado a um pior prognóstico, menor sobrevida e à fase avançada da doença cardíaca de base. As doenças cardíacas esquerdas são a causa mais prevalente de hipertensão pulmonar no mundo, correspondendo a cerca de 65 a 80% dos casos.¹ As principais patologias associadas a HP do grupo 2 são as doenças valvares mitral e aórtica e a insuficiência cardíaca esquerda com fração de ejeção reduzida, preservada ou levemente reduzida. O tratamento desta forma de HP se baseia na correção da doença valvar primária e/ou no tratamento da insuficiência cardíaca esquerda associada.

1.1.3 Hipertensão pulmonar secundária à doença pulmonar e/ou hipóxia (Grupo 3)

A causa mais frequente de HP pré-capilar é a secundária a doenças pulmonares crônicas e hipoxemia. A HP do grupo 3 é um achado frequente em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença pulmonar intersticial e síndromes de hipoventilação. A hipoxemia crônica induz uma vasoconstrição que, associada com alterações mecânicas secundárias, como o aumento da pressão intratorácica, resulta em aumento da RVP.¹ O tratamento e prognóstico da HP neste grupo se baseia na otimização do tratamento da doença pulmonar subjacente e tem relação com a gravidade da pneumopatia, respectivamente.¹

1.1.4 Hipertensão pulmonar secundária à obstrução vascular crônica por tromboembolismo ou trombose in situ das artérias pulmonares (Grupo 4)

Os pacientes do grupo 4 apresentam HP secundária à obstrução vascular crônica por tromboembolismo ou trombose *in situ* das artérias pulmonares, também chamada de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC). Aproximadamente 80% dos casos de HPTEC são precedidos de um episódio agudo de tromboembolismo pulmonar identificado.²⁰ Outras causas, ainda mais raras, de obstrução da artéria pulmonar, são por exemplo, sarcoma, leiomioma, hidatidose e estenose congênita da artéria pulmonar.²¹

O aumento da pressão média da artéria pulmonar e da resistência vascular pulmonar ocorrem inicialmente pela obstrução mecânica do sistema vascular pulmonar por trombos residuais organizados e por material fibroso, reduzindo assim o leito vascular pulmonar. Além deste mecanismo, o aumento da PmAP ocorre também pela arteriopatia secundária ao hiper fluxo nos vasos não afetados. Outro importante componente na fisiopatologia da doença, o remodelamento da microvasculatura pulmonar, pode ser causado pela combinação de angiogênese imperfeita, fibrinólise endógena parcial e disfunção endotelial.²¹ A arteriopatia que pode se desenvolver nas áreas não obstruídas é indistinguível daquela da HAP, inclusive com o desenvolvimento de lesões plexiformes. Tanto a extensão da oclusão proximal das artérias

pulmonares quanto a arteriopatia secundária de pequenos vasos contribuem para a elevada resistência vascular pulmonar e participam da progressão da doença.²²

1.1.5 Hipertensão pulmonar com mecanismos indeterminados e/ou multifatoriais (Grupo 5)

Por fim, o grupo 5 agrupa as doenças que causam HP pré-capilar por mecanismos pouco compreendidos, como por exemplo: HP secundária à doenças hematológicas, como anemia falciforme; metabólicas, como doenças de depósito de glicogênio; sistêmicas, como sarcoidose; doença renal crônica; e mediastinite fibrosante.¹

Todos os grupos de hipertensão pulmonar podem apresentar componentes pré e pós-capilar contribuindo para a elevação da PmAP. Alguns pacientes, especialmente os mais idosos ou pacientes com doenças do tecido conjuntivo, podem apresentar mais de um fator contribuinte para a HP. A classificação clínica deve ser baseada no mecanismo fisiopatológico predominante.

Pacientes com HAP, HPTEC, outras formas de HP graves ou nos casos em que exista dúvida sobre a classificação clínica, devem ser encaminhados para centros de referência em hipertensão pulmonar para confirmação diagnóstica e seguimento.¹

Quadro 2- Classificação clínica da hipertensão pulmonar

1. HAP

- 1.1 HAP Idiopática: não respondedores ao teste de vasorreatividade e respondedores agudos ao teste de vasorreatividade
- 1.2 HAP hereditária
- 1.3 Associada a drogas ou toxinas
- 1.4 HAP associada a:
 - 1.4.1 Doença do tecido conjuntivo
 - 1.4.2 Infecção pelo HIV
 - 1.4.3 Hipertensão porta
 - 1.4.4 Doença cardíaca congênita
 - 1.4.5 Esquistossomose
- 1.5 HAP com características de envolvimento venoso/capilar (DVOP/HCP)
- 1.6 HP persistente do recém-nascido

2. HP associada a doença cardíaca esquerda

- 2.1 Insuficiência cardíaca: ICFEP, ICFER ou IC com FE levemente reduzida
- 2.2 Doença orovalvar
- 2.3 Condições cardiovasculares adquiridas/congênicas levando a HP pós-capilar

3. HP associada a doença pulmonar e/ou hipoxemia

- 3.1 Doença obstrutiva pulmonar
- 3.2 Doença restritiva pulmonar
- 3.3 Outras doenças pulmonares com distúrbio misto, obstrutivo/restritivo
- 3.4 Síndromes de hipoventilação
- 3.5 Hipoxemia sem doença pulmonar
- 3.6 Doenças do desenvolvimento pulmonar

4. HP associada a obstrução arterial pulmonar

- 4.1 HP tromboembólica crônica
- 4.2 Outras obstruções da artéria pulmonar

5. HP com mecanismos multifatoriais e/ou desconhecido

- 5.1 Desordens hematológicas
- 5.2 Desordens sistêmicas e metabólicas
- 5.3 Doença renal crônica com ou sem terapia de substituição renal
- 5.4 Mediastinite Fibrosante

HAP: hipertensão arterial pulmonar; HP: hipertensão pulmonar; HIV: vírus da imunodeficiência humana; DVOP: doença veno-oclusiva pulmonar; HCP: hemangiomas capilar pulmonar; ICFEP: insuficiência cardíaca esquerda com fração de ejeção preservada. ICFER: insuficiência cardíaca esquerda com fração de ejeção reduzida. Adaptado de Humbert e colaboradores, 2022.¹

1.2 Epidemiologia

A hipertensão pulmonar é considerada um importante problema de saúde global. As estimativas atuais sugerem uma prevalência de aproximadamente 1% da população mundial.¹ A prevalência da HP aumenta com a idade, principalmente devido às patologias relacionadas aos grupos 2 e 3, porém, nos grupos 1 e 4 predomina uma faixa etária mais jovem.¹

A HAP propriamente dita é considerada uma doença rara. Uma revisão sistemática de 2021, com dados de registros norte-americanos e europeus, estimou a prevalência da HAP de 48 a 55 casos por milhão de adultos.² A forma idiopática é responsável por 50 a 60% dos casos, sendo a causa mais comum de HAP. As outras causas mais frequentes são HAP associada à doença do tecido conjuntivo (DTC), à doença cardíaca congênita (DCC) e à hipertensão porto-pulmonar.²³ Há um predomínio do sexo feminino e de indivíduos mais jovens, notadamente no subgrupo HAP hereditária.¹ Entretanto, estudos recentes vêm reportando mudanças na epidemiologia da HAP, como a distribuição mais uniforme entre os sexos, o aumento da idade na ocasião do diagnóstico e o aumento de comorbidades associadas.^{1; 24}

Na América Latina, Valverde e cols²⁵ reportaram dados epidemiológicos compilados de seis publicações locais; sendo uma brasileira,²⁶ três argentinas^{27; 28; 29} e duas chilenas.^{30; 31} Esta revisão evidenciou uma menor idade ao diagnóstico comparado a países desenvolvidos, com a idade média variando entre 34 e 51 anos. No entanto, a maior prevalência de HAP idiopática e o estágio mais grave da doença no momento do diagnóstico foram comparáveis aos reportes internacionais. No estudo de Alves e cols,²⁶ único trabalho brasileiro incluído nesta revisão, foram avaliados dados de 178 pacientes com diagnóstico hemodinâmico recente de HAP em um centro de referência na cidade de São Paulo. Nesta população foi encontrado um predomínio do sexo feminino, média de idade de 46 anos e, como destaque, uma prevalência de 19,7% de HAP associada à esquistossomose.

Já para a HPTEC a prevalência estimada é de 26-38 casos por milhão de adultos.² Nos últimos anos, a prevalência da HPTEC também tem aumentado. Esse aumento pode ser justificado pela melhor compreensão sobre a doença e por métodos de triagem mais efetivos nos indivíduos que apresentem fatores de risco para HPTEC.¹ Após um episódio de tromboembolismo pulmonar agudo uma minoria dos pacientes pode desenvolver a doença

crônica. A incidência da HPTEC, no entanto, é variável entre os estudos. Em metanálise publicada em 2017 a incidência de HPTEC foi de 3% entre os sobreviventes de tromboembolismo pulmonar agudo. Nos casos de embolia pulmonar recorrente a incidência encontrada foi até três vezes maior.³² Um registro prospectivo com 679 pacientes recém diagnosticados com HPTEC, acompanhados em 26 centros de referência na Europa e um centro no Canadá, reportou uma idade média de 63 anos ao diagnóstico, não havendo diferença na prevalência entre os sexos.³³

Existe interesse crescente da comunidade científica sobre as mudanças epidemiológicas da HAP e da HPTEC em todo o mundo. Consideradas doenças raras, porém, com elevada morbimortalidade. Estas doenças acometem indivíduos jovens, e possivelmente são subdiagnosticadas, principalmente em países em desenvolvimento. Esforços têm sido feitos para a criação de centros de referência que concentrem o cuidado a essa população e de registros multicêntricos que gerem conhecimento por meio de pesquisas e publicações.

1.3 Diagnóstico

A abordagem diagnóstica da hipertensão pulmonar é um desafio, já que deve se concentrar em uma alta suspeição clínica diante de sinais e sintomas muitas vezes inespecíficos, principalmente no curso inicial da doença. Os sintomas estão principalmente relacionados à disfunção do ventrículo direito. A dispneia aos esforços é o sintoma mais comum na apresentação da hipertensão pulmonar. Outros sintomas frequentes durante a progressão da doença são: fadiga, dor torácica, palpitações, síncope, hemoptise e edema periférico.¹ A síncope é um sintoma importante, considerado marcador de gravidade da doença, presente em aproximadamente 16% dos pacientes diagnosticados dentro de 2 anos.³⁴ Além da história clínica, achados no exame físico podem sugerir o diagnóstico de hipertensão pulmonar e disfunção ventricular direita. Os principais sinais ao exame físico são: aumento do componente pulmonar da segunda bulha cardíaca, aumento do ventrículo direito, distensão venosa jugular, refluxo hepatojugular, ascite, hepatomegalia, esplenomegalia, sopro de regurgitação tricúspide e ou pulmonar.¹ Estes achados, porém, são pouco sensíveis e podem não estar presentes ao diagnóstico.

Os exames complementares são fundamentais para estimar a probabilidade de hipertensão pulmonar. Neste cenário, o ecocardiograma transtorácico é o exame de triagem mais importante na suspeita clínica. Na ausência de obstrução ao fluxo na via de saída do ventrículo direito o ecocardiograma é capaz de estimar a pressão sistólica da artéria pulmonar (PsAP). A PsAP é estimada através da velocidade de pico da insuficiência tricúspide (IT) e da pressão média do átrio direito (AD). No entanto, a medida da PsAP pode não ser acurada devido a grande variabilidade na estimativa da pressão do AD, feita subjetivamente pelo diâmetro e variação da veia cava inferior. A velocidade de pico da IT é então o critério chave a ser avaliado. Além deste, outras informações ajudam na suspeição da HP ao ecocardiograma.¹ A presença de sinais indiretos de sobrecarga pressórica do ventrículo direito, são de extrema importância. A retificação sistólica do septo interventricular, hipertrofia parietal do VD, dilatação das cavidades direitas, dilatação do tronco da artéria pulmonar e a velocidade máxima da regurgitação pulmonar no início da diástole, são alguns dos possíveis sinais indiretos de HP.^{1;35} Outros achados como, o padrão do fluxo sistólico na via de saída do VD, com redução do tempo de aceleração pulmonar e a presença de desaceleração mesossistólica, podem sugerir HP pré-capilar.³⁶

Apesar das importantes informações fornecidas de forma não invasiva pelo ecocardiograma, o método reforça ou reduz a probabilidade da doença, sendo o cateterismo cardíaco direito o exame padrão-ouro para diagnóstico e acompanhamento prognóstico em situações específicas. Por sua natureza invasiva, o cateterismo cardíaco direito não deve ser utilizado de forma indiscriminada, quando da suspeita clínica de HP e recomenda-se que seja realizado em centros especializados.¹

Por se tratar de uma condição hemodinâmica grave, a suspeita diagnóstica deve ocorrer o mais precoce possível, e idealmente garantir uma via rápida de encaminhamento dos indivíduos de alta probabilidade desta condição para centros de referência, especialmente os indivíduos com HAP, HPTEC e outras formas graves de HP.¹ Segundo dados de registros europeus e norte-americanos, o tempo decorrido entre o início do quadro clínico e o diagnóstico da HP é de aproximadamente 24 meses.^{23; 37} Em estudo realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), com pacientes referenciados para o centro de HP, a média do tempo de doença manifesta até o início do acompanhamento no ambulatório especializado foi de aproximadamente 45 meses e à admissão 8% dos pacientes já haviam experimentado pelo menos um episódio de síncope.³⁸ Apesar do importante avanço no tratamento da HAP e da HPTEC nos

últimos anos, em muitos casos o diagnóstico é feito quando já existe comprometimento da função ventricular direita, o que impacta negativamente o prognóstico dos pacientes.

1.4 Tratamento e metas terapêuticas

A redução na taxa de mortalidade dos pacientes com HAP e HPTEC observada ao longo dos anos está intimamente relacionada com a disponibilidade e utilização de intervenções terapêuticas específicas, incluindo medicações vasodilatadoras da artéria pulmonar. Idealmente o manejo dos pacientes deve abordar um cuidado multidisciplinar e medidas gerais que podem incluir oxigênio suplementar, diuréticos para controle da congestão relacionada à insuficiência ventricular direita, apoio psicossocial e treinamento físico padronizado.^{1; 21}

As medicações vasodilatadoras específicas para o tratamento da HAP atualmente disponíveis agem em uma de três vias – da endotelina, do óxido nítrico, ou das prostaciclina. Os antagonistas do receptor de endotelina, como ambrisentana, bosentana e macitentan, demonstraram melhora de sintomas, capacidade de exercício, melhora hemodinâmica e aumento do tempo para deterioração clínica.^{39; 40; 41} Atuando na via do óxido nítrico, os inibidores da fosfodiesterase-5, como sildenafil e tadalafila, e os estimuladores da guanilato ciclase, como o riociguato, demonstraram melhora na capacidade de exercício, hemodinâmica e tempo até a piora clínica.^{42; 43} A terceira classe de medicações, que atuam na via das prostaciclina, incluem os análogos da prostaciclina, como o epoprostenol, iloprost e treprostinil, cujos estudos demonstraram melhora de sintomas, capacidade de exercício, hemodinâmica e mortalidade;⁴⁴ e outro grupo, com o agonista do receptor da prostaciclina, selexipag, que demonstrou uma redução de 40% no risco do desfecho composto de morte ou complicações relacionadas à HP, quando em monoterapia ou terapia combinada.⁴⁵

O benefício clínico destes fármacos foi recentemente avaliado em uma revisão sistemática com metanálise publicada em 2022. Este trabalho demonstrou que a terapia combinada com inibidor da fosfodiesterase-5 e antagonista do receptor de endotelina foi superior a monoterapia com estas classes de medicações na redução da piora clínica; e que os inibidores da fosfodiesterase-5, os análogos das prostaciclina e o riociguato têm, provavelmente, benefício

para reduzir mortalidade quando comparados a placebo.⁴⁶ Além destas opções terapêuticas, os pacientes com HAP idiopática, herdada ou secundária a drogas, que apresentam resposta positiva ao teste de vasorreatividade pulmonar podem ter benefício no uso de bloqueadores dos canais de cálcio (BCC). No entanto, menos de 10% dos indivíduos com estas formas de HAP são considerados respondedores.¹

A decisão sobre a estratégia terapêutica na HAP deve levar em consideração a presença de comorbidades e a severidade da doença, avaliada através da estratificação de risco do paciente. A diretriz mais recente para o diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar¹ recomenda o início do tratamento com terapia dupla combinada (incluindo antagonista do receptor de endotelina associado a inibidor da fosfodiesterase-5) para os pacientes estratificados como risco baixo ou intermediário, e terapia tripla (incluindo análogo da prostaciclina endovenoso ou subcutâneo), a ser considerada, para os pacientes estratificados como de alto risco. Para os pacientes idosos ou com comorbidades cardiovasculares, subrepresentados na maioria dos estudos randomizados que avaliaram as medicações e estratégias de tratamento para HAP, as evidências são escassas e a conduta deve ser individualizada. O início do tratamento com monoterapia (inibidor da fosfodiesterase-5 ou antagonista do receptor de endotelina) deve ser considerado neste cenário, com a possibilidade de escalonamento a depender da evolução clínica.

A terapia de escolha na HPTEC é a cirurgia de tromboendarterectomia, na qual são retirados os trombos organizados junto com a camada interna da artéria afetada. Este é o único tratamento de HP com potencial curativo. Para pacientes que não são elegíveis à cirurgia, ou permanecem com HP residual após o procedimento, o uso de medicação vasodilatadora específica está indicado, sendo o riociguat o fármaco mais estudado e o único aprovado nesta população.¹ Em pacientes com HPTEC, o riociguat aumentou a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6m) e reduziu em 31% a resistência vascular pulmonar após 16 semanas, comparado ao placebo.⁴⁷ A realização de angioplastia pulmonar com balão para dilatação dos vasos acometidos também tem demonstrado eficácia e segurança no tratamento adjuvante da HPTEC.⁴⁸ Independente da intervenção terapêutica utilizada, todos os pacientes com HPTEC devem manter anticoagulação plena indefinidamente.^{1; 21}

A avaliação regular da resposta clínica ao tratamento, de possíveis efeitos colaterais e da aderência à terapia, são fundamentais, assim como a otimização do tratamento com base na avaliação de risco. Os pacientes que alcançam e mantêm um perfil de baixo risco têm uma

sobrevida a longo prazo muito superior em comparação aos pacientes com estratificação de risco intermediário ou alto.^{9; 49; 50} A meta no tratamento da HAP é portanto, alcançar e manter um perfil de baixo risco de mortalidade.¹ Caso o paciente mantenha uma estratificação de risco alta, apesar da terapia otimizada, está recomendado o encaminhamento para avaliação em serviço de transplante pulmonar.¹

1.5 Avaliação prognóstica

1.5.1 Sobrevida e causas de morte

Apesar da melhora na sobrevida com a introdução da terapia específica combinada, a HAP continua sendo uma condição clínica grave e progressiva.¹⁷ Segundo dados de registros norte-americanos, os pacientes não tratados apresentavam uma mediana de sobrevida de apenas 2,8 anos após o diagnóstico.⁵¹ Após o avanço da terapia específica no início da década de noventa, o registro norte-americano REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management) com 55 centros participantes nos Estados Unidos reportou, entre 2006 e 2009, taxas de mortalidade em 1, 2 e 3 anos, de 10%, 19% e 25%, respectivamente.^{5; 34} Dados mais recentes, do registro norte-americano PHAR (Pulmonary Hypertension Association Registry), com 935 pacientes incluídos entre 2015 e 2020, reportou taxas de mortalidade de 8% em 1 ano, 16% em 2 anos e 21% em 3 anos.³ Já o registro britânico ASPIRE (Assessing the Severity of Pulmonary Hypertension In a Pulmonary Hypertension Referral Centre) avaliou a sobrevida entre os diferentes grupos de hipertensão pulmonar. A sobrevida média em 3 anos foi de 68% para o grupo 1, 71% para o grupo 4 e 59% para o grupo 5. Entre o grupo 1, a sobrevida dos pacientes com HAP associada a esclerose sistêmica foi inferior à dos pacientes com doença idiopática.⁵²

Em relação as causas de morte, Tonelli e cols analisaram os dados de 84 pacientes com HAP que foram a óbito entre 2008 e 2012, acompanhados em um centro de referência americano. Nesta população, 44% dos óbitos ocorreram por falência ventricular direita ou morte súbita, em

outros 44% a hipertensão arterial pulmonar contribuiu, mas não foi a principal causa do óbito e em apenas 8.3% dos casos a HAP não contribuiu para a causa do óbito.⁴ O percentual de casos nos quais a HAP contribuiu para a causa direta do óbito é maior quanto maior for a estratificação de risco do paciente, sendo a causa direta do óbito em 38% dos pacientes de baixo risco e 63% dos pacientes estratificados como de alto risco.¹⁷

1.5.2 Estratificação de risco

A estratificação de risco ajuda a determinar a gravidade da doença e avaliar a sua progressão ou estabilidade, sendo fundamental para o manejo dos pacientes com HAP e HPTEC.⁵³ Ao longo dos anos, as calculadoras de risco têm passado por diversas mudanças e refinamentos para melhorar tanto o seu poder preditivo quanto a sua aplicabilidade clínica. No momento do diagnóstico, recomenda-se a realização da estratificação de risco em três estratos da ESC/ERS (ESC, do inglês, European Society of Cardiology e ERS, do inglês, European Respiratory Society), atualizada em 2022 (Quadro 3). Este modelo foi validado por diversos trabalhos e inclui variáveis prognósticas derivadas da avaliação clínica, teste ergométrico, marcadores bioquímicos, ecocardiografia, ressonância cardíaca e avaliação hemodinâmica invasiva.^{17; 49} Os pacientes são classificados em: risco baixo (mortalidade em um ano menor que 5%), risco intermediário (mortalidade em um ano entre 5 e 20%) e risco alto (mortalidade em um ano maior que 20%).¹ A utilização deste modelo multiparamétrico deve levar em consideração o maior número de variáveis disponíveis, incluindo os dados do cateterismo cardíaco direito diagnóstico.

Quadro 3- Avaliação de risco em hipertensão arterial pulmonar (modelo de três estratos da ESC/ERS)

Determinantes de prognóstico (mortalidade estimada em 1 ano)	Baixo risco (<5%)	Risco intermediário (5-20%)	Alto risco (>20%)
Sinais de insuficiência cardíaca direita	Ausente	Ausente	Presente
Progressão de sintomas e manifestações clínicas	Não	Lenta	Rápida
Síncope	Não	Ocasionais	Repetidas
Classe funcional OMS/NYHA	I, II	III	IV
Distância percorrida no TC6m	>440 m	165-440 m	<165 m
Teste de exercício cardiopulmonar	VO ₂ de pico >15 mL/min/kg (>65% predito) VE/VCO ₂ slope <36	VO ₂ de pico 11-15 mL/min/kg (35-65% predito) VE/VCO ₂ slope 36-44	VO ₂ de pico <11 mL/min/kg (<35% predito) VE/VCO ₂ slope >44
Biomarcadores (BNP ou NT-proBNP)	BNP <50 ng/L NT-proBNP <300 ng/L	BNP 50-800 ng/L NT-proBNP 300-1100 ng/L	BNP >800 ng/L NT-proBNP >1100 ng/L
Ecocardiograma	Área AD <18 cm ² TAPSE/PsAP >0.32 mm/mmHg Ausência de DP	Área AD 18-26 cm ² TAPSE/PsAP 0.19-0.32 mm/mmHg Mínimo DP	Área AD >26 cm ² TAPSE/PsAP <0.19 mm/mmHg DP moderado ou volumoso
Ressonância magnética cardíaca	FEVD >54% IVS >40 mL/m ² VDFVDi <42 mL/m ²	FEVD 37-54% IVS 26-40 mL/m ² VDFVDi 42-54 mL/m ²	FEVD <37% IVS <26 mL/m ² VDFVDi >54 mL/m ²
Hemodinâmica	PAD <8 mmHg	PAD 8-14 mmHg	PAD >14 mmHg

	Índice cardíaco ≥ 2.5 L/min/m ² IVS >38 mL/m ² SvO ₂ $>65\%$	Índice cardíaco 2.0-2.4 L/min/m ² IVS 31-38 mL/m ² SvO ₂ 60-65%	Índice cardíaco <2.0 L/min/m ² IVS <31 mL/m ² SvO ₂ $<60\%$
--	---	---	---

AD átrio direito; DP: derrame pericárdico; FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito; IVS: índice de volume sistólico; PAD: pressão do átrio direito; PsAP: Pressão sistólica da artéria pulmonar; SvO₂: saturação venosa de oxigênio; TAPSE: excursão sistólica longitudinal do anel tricúspide; TC6m: Teste de caminhada de seis minutos; VDFVDi: volume diastólico final do ventrículo direito indexado; VO₂: Consumo de oxigênio no pico do esforço. Adaptado de Humbert e colaboradores, 2022.¹

Para fins de seguimento clínico e estratificação periódica, várias abordagens abreviadas da ferramenta de estratificação de risco ESC/ERS foram introduzidas e validadas de forma independente por diversos registros internacionais.^{17; 49; 50} Duas calculadoras de risco foram desenvolvidas a partir do registro americano REVEAL, incluindo a calculadora REVEAL 2.0 e uma versão abreviada (REVEAL Lite 2).^{8; 9} Estes dois escores são amplamente aplicáveis pois são capazes de prever o risco em pacientes incidentes e prevalentes com HAP de diversas etiologias. Nestes trabalhos, a classe funcional OMS/NYHA, o teste de caminhada de seis minutos e os biomarcadores - peptídeo natriurético cerebral (BNP) e porção N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP) - surgiram como as variáveis com maior valor preditivo. As ferramentas abreviadas visam facilitar a avaliação periódica e a tomada de decisão sobre o tratamento e seguimento dos pacientes, porém, variáveis indisponíveis tornam-se uma limitação importante. A calculadora REVEAL Lite 2 fornece previsões precisas quando apenas uma variável-chave (classe funcional, TC6m ou BNP/NT-proBNP) não está disponível, mas se torna imprecisa quando duas dessas variáveis estão faltando. Este escore inclui seis variáveis não invasivas: classe funcional, pressão arterial sistólica sistêmica, frequência cardíaca, distância do teste de caminhada de seis minutos, BNP ou NT-proBNP e a taxa de filtração glomerular estimada.⁹

Todos esses escores de risco avaliam de forma direta ou indireta a função ventricular direita. Recentemente, na tentativa de melhorar ainda mais a capacidade preditiva e de explorar o valor prognóstico dos parâmetros ecocardiográficos na HP, foi desenvolvido o escore REVEAL-Echo.¹⁰ Este escore identificou quatro variáveis ao ETT que predizem a mortalidade de forma independente, sendo elas: a avaliação qualitativa da dilatação do VD, avaliação qualitativa da função sistólica do VD, gravidade da insuficiência tricúspide, e presença de

derrame pericárdico (DP). Além dos parâmetros ecocardiográficos, são atribuídas pontuações para a etiologia da HAP. Uma pontuação do escore inferior a dois está associada a mortalidade menor do que 5% em um ano (risco baixo), pontuação entre dois e três está associada a mortalidade de 5% a 10% em um ano (risco intermediário) e uma pontuação maior ou igual a quatro está associada a mortalidade maior do que 10% em um ano (risco alto). O escore REVEAL-Echo identificou um subgrupo de pacientes com risco aumentado apesar do status de risco baixo ou intermediário com base na pontuação do escore REVEAL Lite 2. O uso associado dos escores REVEAL Lite 2 e REVEAL-Echo permitiu com que os pacientes fossem categorizados em quatro estratos de risco (risco baixo, risco intermediário-baixo, risco intermediário-alto e risco alto), refinando ainda mais a capacidade preditiva da estratificação.¹⁰

Apesar da avaliação por imagem cardíaca estar recomendada para o seguimento dos pacientes com HP ainda não está fortemente representada nas ferramentas de avaliação de risco atuais.⁸ O avanço e a maior disponibilidade de técnicas de imagem não invasivas que avaliem de forma acurada a repercussão hemodinâmica da hipertensão pulmonar sobre a função ventricular direita podem facilitar a quantificar com precisão e longitudinalmente o risco de mortalidade dos pacientes, reduzindo a necessidade de exames invasivos e facilitando a tomada de decisão clínica.¹⁰

1.6 O ventrículo direito na hipertensão pulmonar

A função ventricular direita, e sua adaptação ao aumento crônico da pós-carga, é decisiva no curso e nos sintomas de qualquer tipo de hipertensão pulmonar. As anormalidades estruturais que ocorrem no leito arterial pulmonar resultam em aumento progressivo da pós-carga.⁵⁴ A elevação das pressões ventriculares aumenta o estiramento diastólico e sistólico na parede do VD, o que leva inicialmente ao aumento da massa muscular, com remodelamento concêntrico e adaptação homeométrica. Ocorre então o aumento da contratilidade do ventrículo direito, mantendo o débito cardíaco enquanto a pressão média do átrio direito permanece normal. Entretanto, no curso de progressão da doença a resposta adaptativa se esgota e o ventrículo direito sofre redução da sua contratilidade, que passa a não corresponder a pós-carga. Para preservar o

volume sistólico ejetado o VD sofre aumento do seu volume, o que resulta em aumento da tensão parietal, fibrose intersticial e culmina com insuficiência ventricular. Os mecanismos envolvidos na inadaptação do VD e no declínio de sua função não são completamente compreendidos. Aparentemente, a inadaptação está associada ao desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio, aumento crônico da ativação simpática, estresse oxidativo, ativação imune e apoptose dos cardiomiócitos.^{54; 55; 56; 57}

A dilatação ventricular direita pode levar à insuficiência tricúspide, resultando em sobrecarga de volume adicional e declínio funcional do VD. O último é acompanhado por um aumento no tempo de contração ventricular direita e dissincronismo interventricular, juntamente com redução do volume sistólico ejetado e conseqüente redução do débito para o ventrículo esquerdo. O enchimento ventricular esquerdo prejudicado, em conjunto com a disfunção do VD, contribui para o declínio do débito cardíaco visto em estágios avançados de hipertensão pulmonar.⁵⁷

1.6.1 O papel do ecocardiograma na avaliação prognóstica da hipertensão pulmonar

Como destacado anteriormente, o ecocardiograma é uma ferramenta que pode avaliar de forma não invasiva a gravidade da HP, auxiliando no seguimento clínico e monitorização da resposta terapêutica. As diretrizes da sociedade norte-americana e europeia de ecocardiografia descrevem a padronização técnica do exame com recomendações para a avaliação do coração direito.^{58; 59} Na avaliação dos pacientes com hipertensão pulmonar, além dos planos de corte convencionais, está recomendada a obtenção da janela apical de 4 câmaras focada nas cavidades direitas. Através desta janela devem ser realizadas as medidas dos diâmetros cavitários do ventrículo direito e da área e volume indexado do átrio direito.

O aumento do átrio direito, como medida indireta da função do VD, tem importância prognóstica na HAP.⁶⁰ O derrame pericárdico também é um achado que está associado a piores desfechos. O aumento do líquido pericárdico é gerado pela pressão atrial direita elevada, o que prejudica a drenagem venosa e linfática do miocárdio, sendo, portanto, um reflexo da disfunção diastólica do VD.⁶¹ Vale apontar que, em pacientes com HAP associada a doenças do tecido

conjuntivo o DP pode refletir o envolvimento seroso do pericárdio e não a gravidade da doença vascular pulmonar. A insuficiência tricúspide funcional ocorre por *tethering* dos folhetos secundário à dilatação do VD e/ou por dilatação do anel tricúspide secundário ao aumento do átrio direito. A presença de insuficiência tricúspide moderada ou grave aumenta ainda mais a sobrecarga do ventrículo direito e tem relevância prognóstica em diversos cenários clínicos, incluindo a hipertensão pulmonar.⁶² Interessante ressaltar que a PsAP, de forma isolada, não apresenta significado prognóstico. Um aumento evolutivo da PsAP estimada ao ecocardiograma não reflete necessariamente a progressão da doença e a sua redução não reflete necessariamente uma melhora.^{1; 63} Todas as variáveis citadas são fisiologicamente interdependentes e sua combinação, mais do que a presença isolada de uma ou outra, reflete a repercussão hemodinâmica da HP sobre as cavidades direitas.

Apesar de terem sido incorporadas como variáveis prognósticas no modelo de estratificação de risco da ESC/ERS, o aumento do AD e o derrame pericárdico são achados tardios no curso da doença. Este fato limita a utilidade destas duas variáveis como substitutos da função ventricular direita. A monitorização mais refinada da função do VD e a identificação precisa da transição do estado de adaptação à pós-carga elevada para o estado de desadaptação, são objeto de diversos trabalhos recentes.

1.6.1.1 Avaliação da função sistólica do ventrículo direito

A geometria complexa do ventrículo direito confere um desafio aos métodos de imagem, principalmente ao ecocardiograma. O formato desta câmara, com via de entrada, corpo e via de saída em diferentes planos, dificulta o cálculo de volumes e, portanto, da função sistólica. A orientação das fibras miocárdicas do VD e seu arranjo em camadas é responsável pelo padrão de contração desta câmara. A camada mais externa é composta por fibras subepicárdicas dispostas de forma circunferencial e a camada mais interna, com fibras subendocárdicas alinhadas longitudinalmente da base para o ápice. O encurtamento sistólico do ventrículo direito ocorre principalmente pela deformação miocárdica das fibras longitudinais que correspondem a aproximadamente 75% das fibras miocárdicas do VD. O movimento longitudinal, da base em

direção ao ápice, é acompanhado por um movimento de fole da parede livre em direção ao septo interventricular, que se projeta para a cavidade direita.^{54; 64}

Para a medida dos volumes cavitários e da fração de ejeção do ventrículo direito a ressonância cardíaca é considerada o método padrão-ouro. A aquisição de imagens em múltiplos planos com excelente resolução espacial, e a capacidade de realizar a caracterização tecidual, são vantagens do método.⁶⁵ A avaliação do realce tardio com o gadolínio permite a identificação de áreas de fibrose miocárdica, tanto na parede livre quanto na região septal do ventrículo direito. A determinação do volume sistólico ejetado do VD através da ressonância também possui valor prognóstico bem estabelecido na HAP.⁶⁶ Apesar destas vantagens, o alto custo e menor disponibilidade limitam a aplicabilidade rotineira deste método. A avaliação da função sistólica do VD pela ressonância deve ser realizada principalmente nos casos de qualidade insatisfatória da janela ecocardiográfica, quando persistem dúvidas diagnósticas ou quando se deseja a obtenção de informações adicionais, como a pesquisa de fibrose miocárdica.⁶⁵

O ecocardiograma é a ferramenta mais disponível e amplamente utilizada para avaliação seriada da função global do VD na prática clínica.⁵⁸ Os parâmetros ecocardiográficos convencionais mais utilizados para avaliação da função sistólica do ventrículo direito são a excursão longitudinal do anel tricúspide (TAPSE, do inglês, tricuspid annular plane systolic excursion), a velocidade de pico sistólico do anel tricúspide (S') e a variação de áreas diastólica e sistólica do ventrículo direito (FAC, do inglês, fractional area change). O TAPSE é a medida da distância percorrida entre o ponto diastólico e o ponto sistólico finais do anel tricúspide lateral, medida através do corte apical 4 câmaras no modo unidimensional. A faixa de normalidade é de 24 ± 3.5 mm, e valores <17 mm são considerados anormais.⁵⁸ A velocidade S' do anel tricúspide lateral é outro indicador da função sistólica longitudinal do VD. Medida através do Doppler tecidual e pulsado, possui valores de normalidade na faixa de 14.1 ± 2.3 cm/s, e valores <9.5 cm/s são considerados anormais.⁵⁸ FAC é um parâmetro global da função sistólica do VD e calculado através da equação: $FAC (\%) = (\text{Área diastólica final do VD} - \text{Área sistólica final do VD}) / \text{Área diastólica final do VD} \times 100$. As áreas são medidas através do corte apical 4 câmaras focado no VD. O valor de referência para normalidade é de $49 \pm 7\%$, e valores $<35\%$ são considerados alterados.⁵⁸

As diretrizes para diagnóstico e tratamento de pacientes com HP incluem esses parâmetros para a análise da função sistólica do ventrículo direito, apesar de poder haver

importante limitação quando eles são utilizados em situações de pré ou pós-carga elevadas, ou quando há importante remodelamento do VD.¹ A heterogeneidade de mudanças estruturais e funcionais do VD entre todo o espectro de doenças que acometem o coração direito afetam o desempenho dos diferentes índices de função sistólica do VD quando se avaliam grupos distintos de patologias, tais como a HAP e a HPTEC.

A medida do TAPSE é um parâmetro com boa reprodutibilidade e de fácil obtenção, porém trabalhos apresentam resultados conflitantes em relação ao seu valor prognóstico em pacientes com hipertensão pulmonar pré-capilar.^{60; 67} Uma limitação comum ao TAPSE e ao S' é que ambos são medidas ângulo-dependentes e refletem a movimentação do miocárdio ao invés de sua contração, dando margem a susceptibilidade de medir o movimento translacional do VD, e não sua contração verdadeira.⁶⁸ A contração radial pode ser mais representativa da função global do VD em estados de pós-carga elevada, portanto, a utilização de índices que a levem em consideração, como o FAC, está recomendada em pacientes com HP.⁶⁴ Entretanto, o cálculo da variação da área também apresenta limitações, tendo menor reprodutibilidade interobservador e não refletindo a função de toda a cavidade, formada por via de entrada e via de saída bem diferenciadas.⁵⁸ Além disso, todos os parâmetros não invasivos de avaliação da função sistólica do VD são inerentemente dependentes de carga, e em condições de pré-carga e ou pós-carga alteradas podem não fornecer uma representação precisa do desempenho intrínseco ou global do VD.

Para identificar com maior precisão as alterações adaptativas do VD ao aumento da RVP podemos utilizar o conceito de acoplamento ventriculoarterial. O acoplamento ventriculoarterial descreve um estado hemodinâmico no qual o trabalho mecânico do VD é transferido de forma eficiente para a vasculatura pulmonar, enquanto o desacoplamento ventriculoarterial sugere que o VD não consegue mais manter o débito cardíaco anterógrado necessário.⁶⁹ Embora o padrão-ouro para avaliação do acoplamento ventriculoarterial seja a medida invasiva da relação elastância sistólica final do VD/elastância arterial pulmonar a partir das curvas de pressão-volume no cateterismo cardíaco direito, seu custo e disponibilidade a tornam menos factível na prática clínica. Múltiplas medidas não invasivas da função sistólica do VD foram acopladas a estimativas da pressão da artéria pulmonar como parâmetros substitutos do acoplamento ventriculoarterial; no entanto, a relação TAPSE/PsAP tem sido o substituto mais frequentemente estudado.⁵⁶ Em trabalho publicado por Tello e cols. a relação TAPSE/PsAP inferior a 0.31

mm/mmHg foi um preditor independente de pior prognóstico e previu o desacoplamento ventriculoarterial avaliado de forma invasiva (definido como elastância sistólica final/elastância arterial <0.8) com sensibilidade de 87,5% e especificidade de 75,9%.⁷⁰ A relação TAPSE/PsAP se mostrou uma medida clinicamente relevante, simples e não invasiva, do acoplamento ventriculoarterial na HP grave e foi incorporada como uma variável prognóstica na estratificação de risco da ESC/ERS em 2022.¹

Além dos parâmetros já citados, a função ventricular direita pode ser avaliada pelo ecocardiograma através da técnica do speckle tracking. Esta técnica permite a medida da deformação miocárdica intrínseca do VD e é considerada uma ferramenta diagnóstica importante na detecção de disfunção sistólica ventricular direita inicial, não detectada pelas técnicas ecocardiográficas convencionais.

1.6.1.2 Ecocardiografia com speckle tracking

A análise da deformação miocárdica por rastreamento automático da movimentação de padrões pontilhados (*speckles*), inerentes à interface ultrassom-miocárdio, é chamada de speckle tracking. *Speckles* são pontilhados característicos do miocárdio, advindos da interface construtiva e destrutiva da onda de ultrassom, pela interação desta com pequenas partículas inferiores ao comprimento de onda. Estes padrões pontilhados são identificados e rastreados ao longo do ciclo cardíaco. São gerados vetores representativos de movimentação multidirecional, com respectivos valores, e suas curvas são plotadas em função do tempo para múltiplos parâmetros: deslocamento (strain), velocidade de deslocamento (strain rate), além da rotação dos níveis transversos ventriculares.⁵⁹ Todas estas análises integradas compõem a chamada dinâmica de contração ventricular, uma forma mais completa e sensível para caracterizar a função sistólica global e regional. O strain corresponde à medida de deformação da parede ventricular, expressa como uma fração ou porcentagem da mudança de sua dimensão original. Pode ser descrito matematicamente pela equação: $\epsilon = (L - L_0) / L_0$, onde ϵ corresponde ao strain, L comprimento final e L_0 ao comprimento inicial. Esta deformação pode ocorrer no sentido longitudinal

(estreitamento-alongamento), radial (espessamento-encurtamento) e circunferencial (rotação horária e anti-horária).⁵⁹

O strain longitudinal e circunferencial apresentam valores negativos, enquanto o radial é positivo. Por convenção, o strain positivo reflete o alongamento do objeto, enquanto o valor negativo está relacionado ao seu encurtamento. Estudos que avaliaram a correlação das medidas entre diferentes aparelhos sugerem uma melhor acurácia e reprodutibilidade do strain longitudinal, sendo este de maior aplicabilidade clínica.⁷¹ A deformação miocárdica do ventrículo esquerdo é descrita em três componentes ortogonais (longitudinal, radial e circunferencial). Já o strain do ventrículo direito é realizado pela análise da deformação miocárdica longitudinal.⁷²

1.6.1.3 Strain longitudinal do ventrículo direito

As aplicações das técnicas de deformação miocárdica do ventrículo direito vêm se mostrando uma ferramenta promissora na avaliação da função ventricular direita em vários cenários clínicos, como por exemplo no tromboembolismo pulmonar agudo, insuficiência cardíaca, doenças valvares e na hipertensão pulmonar.⁷³ Os softwares para análise do strain foram desenvolvidos inicialmente para a avaliação somente do ventrículo esquerdo. Atualmente, já existem softwares dedicados à análise do ventrículo direito. No entanto, na ausência do software específico, podemos utilizar o mesmo dedicado ao VE com adaptações. A medida pode ser feita com a média do strain de pico sistólico dos três segmentos da parede livre do VD (strain longitudinal da parede livre) ou pode incluir também os segmentos do septo interventricular, com a média dos seis segmentos no total (strain global longitudinal). O strain longitudinal da parede livre do VD é a técnica mais validada e a mais utilizada na prática clínica.⁷² A qualidade da imagem adquirida é fundamental, assim como o adequado rastreamento dos segmentos analisados. O strain longitudinal do VD é um método com menor ângulo-dependência e, diferente do TAPSE e onda S', que acessam um único ponto da movimentação da parede livre do VD, o strain avalia a movimentação e deformação de diversos pontos ao longo da parede livre e do septo interventricular. No entanto, o strain também não é uma medida independente de carga, então

condições de pré-carga aumentada, como a presença de insuficiência tricúspide grave, podem superestimar o valor do strain.

Os valores de normalidade para o strain longitudinal do VD e a inclusão ou não do septo interventricular no seu cálculo ainda carecem de consenso na literatura. A variabilidade nos valores do strain obtidos entre os diferentes fabricantes de softwares ainda é uma limitação a comparação dos resultados de diferentes trabalhos. Neste sentido, esforços têm sido feitos para padronização da técnica com a criação de uma força tarefa⁷¹ que levou a elaboração de um documento com recomendações sobre aquisição e interpretação das imagens. A atual diretriz para avaliação de câmaras cardíacas da sociedade americana e europeia de imagem cardiovascular⁵⁸ reconhece a escassez de evidências e sugere um ponto de corte para normalidade, menor ou igual a -20,0% para o strain longitudinal da parede livre do VD. Em estudo recente, com 1.913 indivíduos, foram encontrados valores de normalidade diferentes de acordo com idade, sexo e software utilizado; sendo proposto o limite inferior da normalidade de -20,0% para o strain longitudinal da parede livre e -18,2% para o strain global longitudinal do VD.⁷⁴

A aplicabilidade do strain longitudinal do VD mostrou ser bastante robusta em trabalhos focados na hipertensão pulmonar. Em estudo envolvendo pacientes com HAP, o strain longitudinal da parede livre do VD teve correlação significativa com parâmetros prognósticos como teste de caminhada de seis minutos, NT-proBNP, fração de ejeção do ventrículo direito pela ressonância cardíaca e com dados hemodinâmicos obtidos através do cateterismo cardíaco direito.⁷⁵ O valor absoluto do strain longitudinal da parede livre do VD $\leq 19.4\%$ foi o melhor preditor de eventos cardiovasculares em outro trabalho envolvendo pacientes com HAP.⁷⁶

A HAP associada a esclerose sistêmica tem um perfil particularmente adverso. Em trabalho envolvendo pacientes com esclerose sistêmica foram encontradas alterações regionais no strain longitudinal da parede livre do VD. Um padrão de redução mais acentuada do strain nos segmentos médio e apicais foi compensado por relativo aumento do strain no segmento basal da parede livre do VD. Além deste achado, o valor absoluto do strain longitudinal da parede livre do VD foi significativamente menor quando comparado ao de controles hígidos, enquanto não foi encontrada diferença significativa nos demais parâmetros convencionais de análise da função sistólica do VD. Estes resultados sugerem a aplicabilidade da técnica do strain para detectar possíveis alterações subclínicas da função sistólica do VD.⁷⁷

Em trabalho que avaliou a utilidade do strain longitudinal do VD em pacientes com insuficiência tricúspide grave, o strain foi um fator independente associado à mortalidade por todas as causas, demonstrando valor prognóstico adicional ao TAPSE e FAC.⁷⁸ Outro estudo comparou o valor prognóstico do strain longitudinal do VD pelo ecocardiograma bidimensional e tridimensional em pacientes com HAP antes do início do tratamento. Ambas as técnicas exibiram um desempenho semelhante para detectar eventos cardíacos adversos e tiveram correlação também semelhante com a fração de ejeção do VD pela ressonância cardíaca e com parâmetros hemodinâmicos invasivos. As duas técnicas também foram capazes de detectar melhora evolutiva após o início da terapia com vasodilatadores.⁷⁹ Por fim, uma metanálise incluindo 10 trabalhos e um total de 1001 pacientes com diferentes etiologias de HP, sendo 76% de HAP, avaliou o poder do strain longitudinal do VD para prever prognóstico. Este trabalho demonstrou o valor incremental do strain às medidas convencionais de função sistólica do VD pelo ecocardiograma na estratificação do risco de mortalidade. Interessante apontar que a capacidade prognóstica foi semelhante nos trabalhos que incluíram ou excluíram o septo interventricular para a obtenção do strain, sugerindo que a utilidade para prever desfechos negativos seja mantida independente da abordagem utilizada.⁸⁰

1.7 O papel dos centros de referência e dos registros de HP

Tendo em vista a complexidade e gravidade da HAP e HPTEC, é recomendado o seguimento dos pacientes em serviço especializado ou centros de referência. Para ser caracterizado como centro de referência o serviço deve ter ampla experiência no manejo destas condições, com o acompanhamento de pelo menos 50 pacientes e a avaliação de 2 casos novos por mês.¹ O centro deve dispor de equipe multiprofissional com pneumologistas, cardiologistas, reumatologistas, fisioterapeutas e enfermeiros, além da disponibilidade de exames complementares com especialistas em imagem cardiovascular e pulmonar. Outro requisito é ter acesso a serviços especializados como, terapia intensiva, emergência e hemodinâmica com experiência na realização de cateterismo cardíaco direito e teste de vasorreatividade pulmonar. Por fim, também é importante que haja uma via de encaminhamento dos pacientes candidatos à

cirurgia de tromboendarterectomia pulmonar e transplante pulmonar.¹ A criação dos centros de referência motivou, por sua vez, a formação de registros, que funcionam como coortes multicêntricas.

Diversos registros internacionais reportam dados referentes às características demográficas, clínicas e de evolução dos pacientes com HAP e HPTEC.^{3; 5; 6; 23} Os registros são importantes para caracterizar a população, avaliar o impacto da doença e descrever a prática clínica. Diferente dos estudos prospectivos, nos registros a inclusão dos pacientes não ocorre de forma programada ou de acordo com um conjunto de dados pré-definidos disponíveis, permitindo a inclusão de pacientes recém diagnosticados com a doença (incidentes) e pacientes com diagnóstico prévio (prevalentes).

No cenário nacional está em andamento o Registro Sul-brasileiro de Hipertensão Pulmonar (RESPHIRAR)⁸¹ que trouxe informações preliminares sobre a classificação e estratificação de risco da HAP, assim como a prevalência de pacientes com diagnóstico firmado por cateterismo cardíaco direito na região sul do Brasil. Em 2015, Alves e cols.²⁶ publicaram dados de sobrevida de pacientes com HAP em um único centro de referência, na cidade de São Paulo. Outro trabalho publicado em 2008⁸² reportou a distribuição etiológica da HP em um centro de referência na Bahia. Os resultados destes trabalhos sugerem que, mesmo dentro do território nacional, podemos encontrar características particulares atribuíveis às diferentes regiões.

Os dados observacionais coletados de registros podem ter grande valor para a melhor compreensão dos problemas clínicos, geração de hipóteses e validação de instrumentos de predição clínica.

JUSTIFICATIVA

Dados emergentes do mundo real, que reportem as características clínicas, epidemiologia e o perfil de gravidade dos pacientes com hipertensão pulmonar nos centros de referência no Brasil ainda são escassos. Os pacientes com HAP e HPTEC de regiões em desenvolvimento parecem ter um perfil clínico ligeiramente diferente, levantando a questão sobre o potencial viés de extrapolar diretamente os achados de registros europeus e norte-americanos para estas regiões. Além disso, não encontramos publicações que reportem as características ecocardiográficas ou as causas de óbito dos pacientes em acompanhamento, ou recém diagnosticados com hipertensão pulmonar, nos centros de referência em nosso país.

Diante disso, este estudo tem como objetivos caracterizar o perfil de gravidade dos pacientes com HP acompanhados em um centro de referência brasileiro através de um escore de risco clínico e um escore ecocardiográfico, comparar os casos incidentes e prevalentes e descrever as causas de óbito da população. Avalia-se também a experiência deste centro no uso de novas ferramentas ecocardiográficas que permitem melhor estratificação do prognóstico e seguimento clínico. Ainda, a comparação com outros registros de grande dimensão são uma oportunidade para compreender as diferenças e semelhanças em populações distintas de HAP, HPTEC e outras formas graves de HP. A geração e análise de dados sobre os pacientes em acompanhamento no nosso ambulatório pode beneficiar não só a assistência, mas também o ensino e a pesquisa no ambiente do hospital-escola e da universidade.

OBJETIVOS

1.8 Objetivo Geral

Avaliar as características clínicas e ecocardiográficas dos pacientes com hipertensão pulmonar acompanhados em um centro de referência no Rio de Janeiro.

1.9 Objetivos Específicos

- Comparar dados demográficos, clínicos, hemodinâmicos e variáveis ecocardiográficas entre casos incidentes e prevalentes;
- Analisar a correlação entre os parâmetros ecocardiográficos convencionais da função sistólica ventricular direita e o strain longitudinal do ventrículo direito;
- Correlacionar os valores do strain global longitudinal com os da parede livre do VD;
- Descrever o perfil de gravidade da população estudada através de um escore de risco clínico e um escore ecocardiográfico
- Avaliar a ocorrência de morte por qualquer causa no período
- Descrever as causas do óbito na população estudada.

MÉTODOS

1.10 Caracterização do estudo e seleção da população

Estudo observacional de um programa protocolizado de seguimento dos pacientes do ambulatório de hipertensão pulmonar do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. O ambulatório de hipertensão pulmonar constitui um dos três centros de referência no estado do Rio de Janeiro para acompanhamento de indivíduos portadores de HP dos grupos 1, 4 e 5, recebendo, portanto, pacientes de todos os municípios desta região.

Foram incluídos pacientes consecutivos, maiores de 18 anos, de ambos os sexos, acompanhados regularmente no ambulatório de HP do HUCFF, que realizaram ecocardiograma transtorácico no serviço de ecocardiografia do mesmo hospital no período de março de 2018 a fevereiro de 2020. Obteve-se assim uma amostra de conveniência que contemplou todos os pacientes com o perfil de interesse em seguimento neste ambulatório no referido período. Foram excluídos do estudo os pacientes com evidências clínicas de HP dos grupos 2 ou 3, confirmada por exames complementares ou aqueles nos quais, após investigação, foi excluído o diagnóstico de hipertensão pulmonar.

O diagnóstico e a classificação clínica da HP foram realizados por especialistas, seguindo a propedêutica de avaliação: laboratório, radiografia de tórax, prova de função respiratória, cintilografia ventilação/perfusão, angio tomografia de tórax, ETT e/ou ecocardiograma transesofágico e cateterismo cardíaco direito (CCD), quando disponível. Durante o seguimento ambulatorial foram realizados exames de ecocardiograma transtorácico periódicos para acompanhamento da resposta ao tratamento e monitorização de complicações de acordo com a rotina do serviço. O período total de observação foi definido como aquele desde a data de realização do ecocardiograma do estudo (data da inclusão) até abril de 2023.

1.11 Procedimentos de investigação e fonte de coleta de dados

1.11.1 Variáveis clínicas, demográficas e laboratoriais

Foram coletados dados demográficos como sexo, data de nascimento, idade, cor da pele, naturalidade e data do exame ecocardiográfico de inclusão no estudo. As variáveis: peso, altura, índice de massa corporal e área de superfície corporal foram obtidas no momento do exame. A classificação clínica e etiologia da hipertensão pulmonar, uso de terapia específica para HP, uso de diuréticos, classe funcional OMS/NYHA, valores de pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca, NT-proBNP, creatinina e teste de caminhada de seis minutos foram coletados do registro da consulta mais próxima ao ETT, seguindo o instrumento de coleta de dados incluída no Anexo I, elaborado com instruções para preenchimento.

Foi realizado o cálculo do escore REVEAL Lite 2, que utiliza quatro variáveis clínicas: classe funcional, teste de caminhada de seis minutos, pressão arterial sistêmica sistólica e frequência cardíaca; e duas variáveis laboratoriais: NT-proBNP e taxa de filtração glomerular. A taxa de filtração glomerular foi estimada através da calculadora CKD-EPI.⁸³ Para o cálculo do escore é preciso que haja um mínimo de três variáveis disponíveis, dentre elas, duas necessariamente sendo a classe funcional, teste de caminhada de seis minutos ou NT-proBNP. A pontuação deste escore pode variar de 1 a 14, configurando três estratos de risco: 1 - 5 (baixo risco), 6 - 7 (risco intermediário) e 8 ou mais (alto risco).⁹

Comorbidades relevantes como, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose pulmonar, arritmias, doença renal crônica, neoplasias e história prévia de eventos cerebrovasculares foram obtidas através de registro em prontuário descritas pelos médicos assistentes.

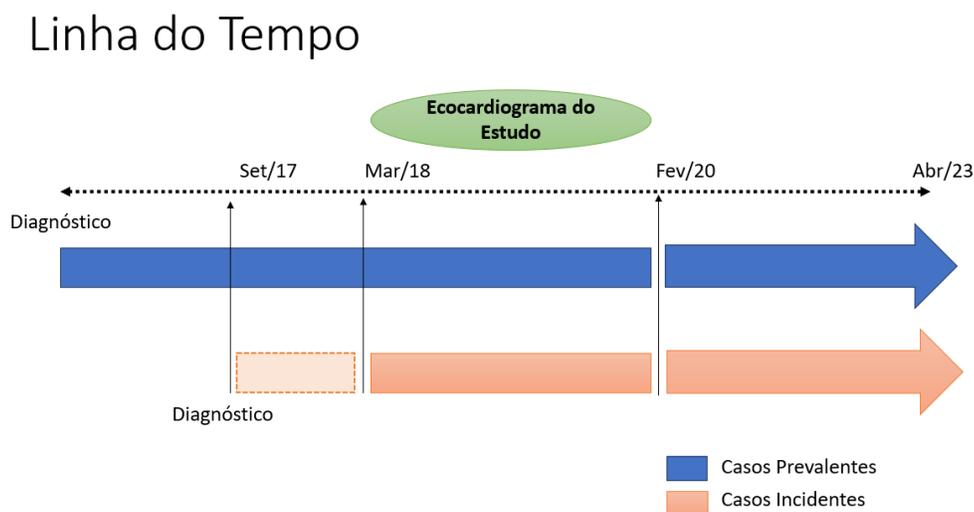
Os dados sobre síncope e internação por insuficiência cardíaca (IC) foram obtidos através de consulta aos prontuários físico e eletrônico do HUCFF, além de busca ativa por contato telefônico. Síncope foi definida como a perda transitória da consciência, de início súbito, curta duração e recuperação espontânea. Internação por IC foi definida como internação hospitalar

devido à piora de classe funcional com necessidade de terapia com diurético endovenoso e/ou inotrópicos.

O tempo desde o diagnóstico da hipertensão pulmonar até a inclusão no estudo foi definido como o intervalo, em meses, entre a data do diagnóstico e a realização do ETT do estudo. A data do diagnóstico foi definida como a data do primeiro ETT sugestivo de hipertensão pulmonar ou do CCD diagnóstico relatado em prontuário – o que fosse relatado primeiro.

Os casos incidentes foram considerados aqueles que iniciaram o acompanhamento no ambulatório após o período de março de 2018 e que tinham um tempo de diagnóstico menor do que seis meses (recém diagnosticados). Os casos prevalentes foram considerados aqueles que já estavam em acompanhamento no ambulatório de referência antes de março de 2018 e que realizaram pelo menos um ETT de seguimento seguindo o protocolo abaixo descrito, realizado pela mesma examinadora. Na Figura 1 ilustramos a identificação dos casos prevalentes e incidentes na linha do tempo.

Figura 1- Linha do tempo e definição dos casos incidentes e prevalentes da amostra



Os dados sobre as mortes por todas as causas foram extraídos do site da Corregedoria Geral da Justiça do Rio de Janeiro com os óbitos que ocorreram desde a inclusão no estudo até 30 de abril de 2023. Foram coletadas as causas dos óbitos através das declarações de óbitos fornecidas pela Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Rio de Janeiro obtidas do Sistema de

Informação sobre Mortalidade. Os óbitos foram analisados quanto a causa básica e causa imediata. A causa básica do óbito é, por definição, a que deu origem a cadeia de afecções chamadas associadas, a última das quais denominada causa imediata do óbito.

1.11.2 Variáveis ecocardiográficas

Os ecocardiogramas foram realizados no aparelho Vivid S6-GE, monitor LCD 17”, com aquisição de imagens pelo transdutor 3S, com harmônica. Os exames foram executados conforme a recomendação da última diretriz de quantificação de câmaras cardíacas da sociedade americana e europeia de imagem cardiovascular.⁵⁸ Todos os exames foram realizados por um mesmo examinador com experiência no método, sendo as medidas do strain longitudinal do VD reavaliadas por um segundo observador também com experiência. Foram realizados testes de concordância interobservador e intraobservador em amostra aleatória de 25 exames.

Os parâmetros ecocardiográficos avaliados foram preenchidos de acordo com o instrumento de coleta de dados descrito no Anexo I. A aquisição de imagens através da janela apical 4 câmaras focada no ventrículo direito foi realizada em todos os pacientes para medir os parâmetros de função sistólica do VD. Os parâmetros tradicionais de análise da função sistólica do VD foram avaliados para todos os pacientes, sendo eles: deslocamento sistólico do plano anular tricúspideo (TAPSE), variação de áreas diastólica e sistólica do ventrículo direito (FAC) e onda S’.

Para o cálculo do score ecocardiográfico REVEAL-Echo¹⁰ foram atribuídas pontuações a quatro parâmetros ecocardiográficos – dilatação do VD, disfunção sistólica do VD, gravidade da insuficiência tricúspide e presença de derrame pericárdico, além de pontuação referente ao subgrupo da HP. O score foi calculado para cada paciente se os dados de pelo menos três dos cinco parâmetros (quatro parâmetros ecocardiográficos + subgrupo da HP) estivessem disponíveis. A pontuação deste score pode variar de 0 a 12, configurando três estratos de risco: 0 - 1 (baixo risco), 2 - 3 (risco intermediário) e 4 ou mais (alto risco). A pontuação para cada parâmetro avaliado e o cálculo do score encontram-se detalhados no Anexo I.

O strain longitudinal do VD foi realizado através do AFI (Automated Funcional Imaging),

com a aquisição de três cliques com imagens do VD na janela apical 4 câmaras focada no VD, de forma que todos os segmentos da parede livre e do septo interventricular estivessem bem visualizados. Conforme o protocolo, foi feita a marcação da abertura e do fechamento da válvula pulmonar e as imagens foram adquiridas com uma taxa de quadros (*frame rate*) entre 40 e 90 quadros por segundo. Foram realizados o ajuste da região de interesse (ROI) de acordo com a espessura miocárdica do VD, além do rastreamento de todos os segmentos da parede livre do VD e do septo interventricular. Foi considerada janela inapropriada para realização do strain longitudinal quando não foi possível o rastreamento adequado de mais de um segmento do septo interventricular ou de qualquer segmento da parede livre do VD.

1.11.3 Variáveis hemodinâmicas

Os pacientes que realizaram cateterismo cardíaco direito como exame diagnóstico tiveram registrados a data do exame e o resultado das medidas hemodinâmicas disponíveis: PmAP, PsAP, Pcap, PAD, RVP e índice cardíaco. O cateterismo cardíaco direito não foi necessariamente realizado próximo ao ecocardiograma transtorácico do estudo.

1.12 Desfechos

Foram avaliados os desfechos (de forma isolada e combinada): morte global, síncope e internação hospitalar por insuficiência cardíaca (IC).

1.13 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF, em

conformidade com a Resolução n 466, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e na Norma operacional n 001, de 2013, do CNS e foi aprovado conforme parecer emitido em 12 de maio de 2022 sob o Certificado de Apresentação para apreciação ética de número 57364822.2.0000.5257; Número do Parecer: 5.405.329.

Os participantes do estudo não foram identificados durante todo o processo e não houve interferência no acesso dos mesmos aos recursos diagnóstico e terapêuticos do hospital.

1.14 Análise estatística

Os dados coletados foram registrados no programa SPSS 21.0 para Windows, também utilizado para análise estatística.

As variáveis categóricas foram descritas pela sua frequência (número e porcentagem) e comparadas através do teste do Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à distribuição normal através do teste de Kolmogorov-Smirnov e análise dos histogramas. As variáveis com distribuição normal foram descritas através da média e desvio padrão, sendo comparadas entre os grupos estudados pelo teste t de Student. As variáveis com distribuição não normal foram descritas através da mediana e intervalo interquartil e comparadas entre os grupos pelo teste Mann-Whitney.

O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar a correlação entre o strain longitudinal da parede livre do VD e os demais parâmetros de função sistólica do VD. A variabilidade intra e interobservador foi avaliada através do coeficiente de correlação intraclass (modelo de efeitos mistos de duas vias, baseado em uma única medida com concordância absoluta), sendo ainda construídos gráficos de Bland-Altman para os dados de ambas as análises.

Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier foram calculadas do momento da inclusão no estudo até a ocorrência do desfecho ou a data final da coleta dos dados, em 30 de abril de 2023, o que ocorresse primeiro. As estimativas foram estratificadas por HP previamente ou recém diagnosticada e por variáveis adicionais de interesse. As comparações da curva de Kaplan-Meier foram feitas com base no teste de Log-Rank.

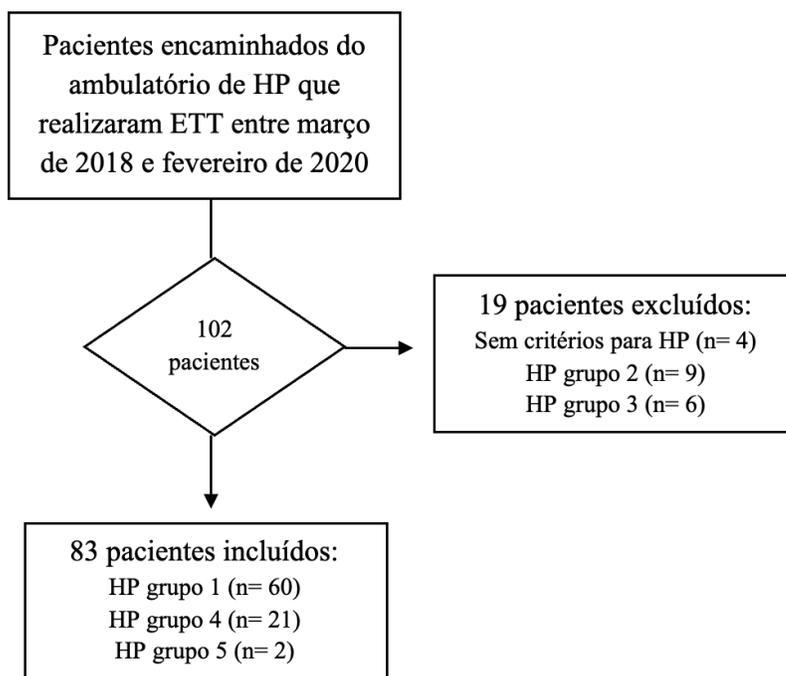
O p-valor < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

1.15 Características gerais da população estudada

Foram encaminhados para realizar ETT no laboratório do HUCFF entre março de 2018 e fevereiro de 2020 um total de 102 pacientes provenientes do ambulatório de hipertensão pulmonar. Foram incluídos na análise final 83 pacientes que apresentavam diagnóstico de hipertensão pulmonar dos grupos 1, 4 ou 5 da classificação clínica. Entre os pacientes excluídos, quatro não apresentavam sinais diretos ou indiretos de hipertensão pulmonar ao ecocardiograma e após avaliação clínica foi excluído o diagnóstico de HP; em nove pacientes a causa da HP foi definida como sendo secundária à doença cardíaca esquerda e seis pacientes eram portadores de doença pulmonar hipoxêmica crônica, e a causa da HP foi definida como secundária à pneumopatia. O fluxograma de seleção dos pacientes encontra-se ilustrado na Figura 2.

Figura 2- Fluxograma de seleção dos pacientes

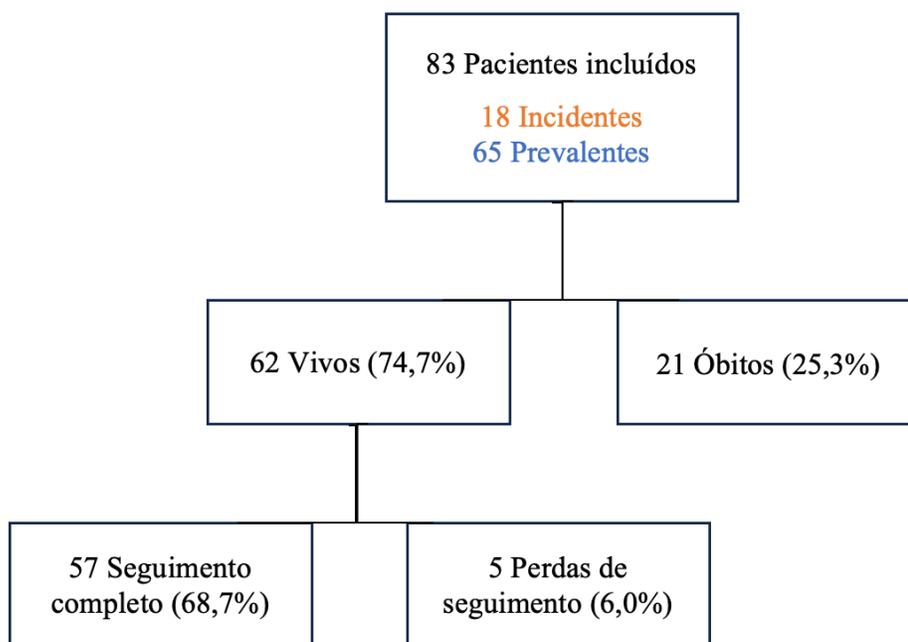


ETT: ecocardiograma transtorácico; HP: hipertensão pulmonar; n: número de sujeitos

Entre os 83 pacientes incluídos, 75,9% eram do sexo feminino, com a cor da pele branca em 69,9% dos casos e com média de idade de $47,4 \pm 14,7$ anos, conforme descrito na Tabela 1. A classe funcional predominante foi a II em 51,8% dos pacientes avaliados, seguida da CF III em 33,7%. A mediana do tempo desde o diagnóstico da doença até a inclusão no estudo foi de 38 [7 – 95] meses para a população geral e foram incluídos 18 pacientes novos (21,7%) entre março de 2018 e fevereiro de 2020, definidos como casos incidentes durante o estudo.

Em relação às comorbidades, a mais frequente foi a hipertensão arterial sistêmica (27,7%), seguida do hipotireoidismo (10,8%). Apenas três pacientes apresentavam fibrilação ou flutter atrial e sete pacientes apresentavam fibrose pulmonar. Durante o período avaliado (mediana de 45 meses), 25,3% dos pacientes foram a óbito e houve perda de seguimento de 5 indivíduos. (Figura 3).

Figura 3- Fluxograma de evolução dos pacientes incluídos no estudo



Doença renal crônica, n (%)	3 (3,6%)
AVE/AIT prévio, n (%)	2 (2,4%)
Neoplasias, n (%)	2 (2,4%)
DPOC/Fibrose pulmonar, n (%)	7 (8,4%)

n: número de sujeitos; CF: classe funcional; OMS: organização mundial de saúde; NYHA: New York heart Association; CDI: cardiodesfibrilador implantável; AVE: acidente vascular encefálico; AIT: ataque isquêmico transitório; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

Os portadores de hipertensão pulmonar do grupo 1 representaram 72,2% da nossa amostra. Conforme descrito na Tabela 2, as formas de HP mais encontradas foram a HAP idiopática, HPTEC, HAP associada à doença do tecido conjuntivo e HAP associada à doença cardíaca congênita. Os pacientes do grupo 5 representaram menos de 5% da amostra.

Tabela 2- Distribuição das diferentes etiologias e subgrupos de HP na amostra

Classificação Clínica	Grupo Etiológico	Subgrupo Etiológico	Frequência (%)
Grupo I (n= 60)	Idiopática (n= 31)		37,3%
			21,6%
		- Esclerose sistêmica (n= 8)	
		- LES (n= 3)	
		- Artrite Reumatoide (n= 1)	
		- DMTC (n= 6)	
	Doença cardíaca congênita (n= 9)		10,8%
	Infecção pelo HIV (n=1)		1,2%
	Hipertensão porto-pulmonar (n= 1)		1,2%
Grupo IV (n= 21)	HP tromboembólica crônica		25,3%
Grupo V (n= 2)	Arterite de Takayasu (n= 1)		1,2%
	Má formação arteriovenosa (n= 1)		1,2%

LES: lúpus eritematoso sistêmico; DMTC: Doença mista do tecido conjuntivo; HIV: vírus da imunodeficiência adquirida;

1.16 Comparação entre os grupos incidente e prevalente em relação às características clínicas e demográficas

Um total de 18 pacientes foram definidos como casos incidentes. A mediana do tempo desde o diagnóstico até a inclusão no estudo foi de 2 [0 – 4] meses no grupo incidente e 58 [27 – 127] meses no grupo prevalente. Em relação às variáveis demográficas como idade no momento da inclusão, sexo, cor da pele e índice de massa corporal, não encontramos diferença significativa entre os grupos, porém, a idade ao diagnóstico, foi em média, significativamente maior no grupo incidente ($t_{(81)} = 2,778$; diferença média 11,0; IC 95% 3,1 – 18,8; $p = 0,007$).

Não houve diferença significativa entre a classe funcional dos pacientes incidentes e prevalentes no momento da inclusão no estudo, com 33,3% e 36,9% estando em CF III/IV, respectivamente.

As frequências observadas de óbitos e de internação hospitalar por IC durante o período avaliado foram maiores no grupo incidente, porém sem significância estatística, já a ocorrência de síncope foi semelhante entre os grupos. O desfecho combinado de morte, síncope ou internação hospitalar por IC ocorreu em 43,4% dos casos (36 pacientes) durante o período avaliado. Entre os casos incidentes a frequência do desfecho combinado foi significativamente maior ($\chi^2_{(1)} = 11,077$; $p = 0,001$; resíduo ajustado 3,3). Curvas de sobrevida Kaplan-Meier para os casos incidentes e prevalentes estão ilustradas na Figura 4. O teste de Log Rank demonstrou diferença significativa na comparação da sobrevida entre os grupos para o desfecho óbito e o desfecho combinado.

Foram obtidos valores de NT-proBNP de apenas 29 pacientes, dos quais 25 no grupo prevalente e quatro no grupo incidente. A mediana do NT-proBNP foi de 530 [146 – 1.280] pg/ml, sendo maior no grupo incidente, porém, sem diferença significativa.

A proporção de pacientes com HP do grupo 1 e do grupo 4 foi semelhante entre os incidentes e prevalentes. Os dois pacientes classificados como grupo 5 da classificação clínica de HP eram do grupo prevalente.

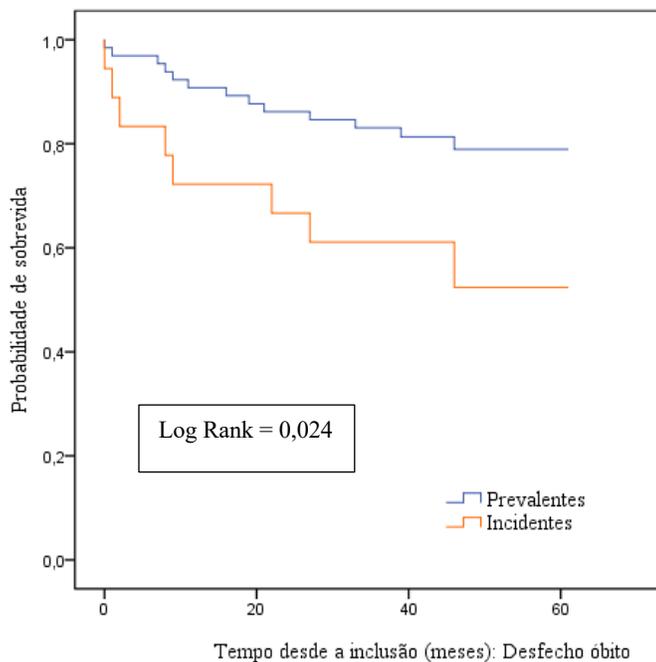
Em relação às comorbidades avaliadas, apenas a presença de DPOC foi significativamente maior entre os pacientes incidentes ($\chi^2_{(1)} = 11,137$; $p = 0,005$; resíduo ajustado 3,3).

Tabela 3- Características clínicas dos grupos incidente e prevalente

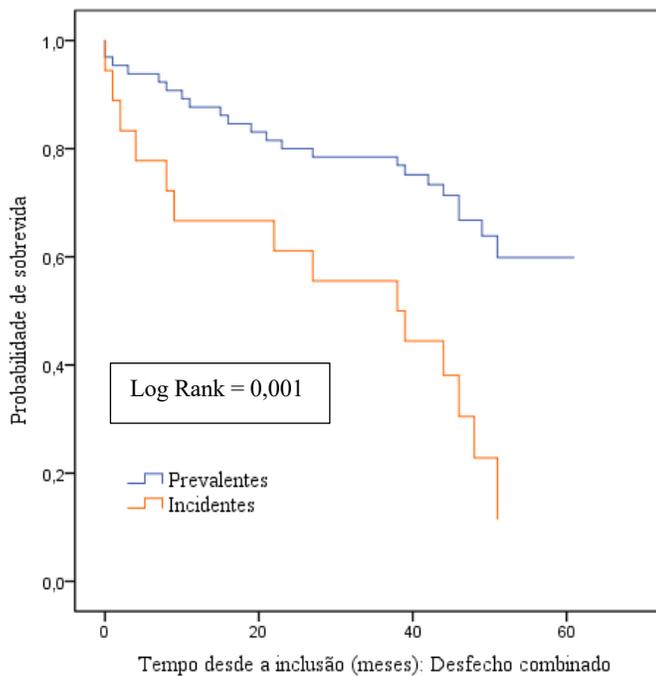
Variáveis clínicas	Prevalentes (n = 65)	Incidentes (n = 18)	Total (n = 83)	p- valor
Idade na inclusão (anos) [#]	46,4 (± 14,2)	50,0 (± 16,3)	47,4 (± 14,7)	0,254
Idade ao diagnóstico (anos) [#]	39,6 (± 14,5)	50,0 (± 16,3)	42,0 (± 15,4)	0,007*
Sexo, n (%)				
feminino	50 (76,9%)	13 (72,2%)	63 (75,9%)	0,758
masculino	15 (23,1%)	5 (27,8%)	20 (24,1%)	
Cor da pele branca, n (%)	44 (67,7%)	14 (77,8%)	58 (69,9%)	0,564
IMC (kg/ m ²)	25,4 (± 5,4)	26,5 (± 5,9)	25,6 (± 5,5)	0,488
CF III ou IV, n (%)	24 (36,9%)	6 (33,3%)	30 (36,1%)	0,779
Óbito, n (%)	13 (20,0%)	8 (44,4%)	21 (25,3%)	0,062
Síncope, n (%)	11 (16,9%)	3 (16,7%)	14 (16,9%)	0,979
Internação por IC, n (%)	8 (12,3%)	6 (33,3%)	14 (16,9%)	0,068
Desfecho combinado, n (%)	22 (33,8%)	14 (77,8%)	36 (43,4%)	0,001*
Terapia específica, n (%)	49 (75,4%)	6 (33,3%)	55 (66,3%)	0,001*
Uso de diurético, n (%)	44 (67,7%)	10 (55,6%)	54 (65,1%)	0,339
HAS, n (%)	17 (26,2%)	6 (33,3%)	23 (27,7%)	0,562
DPOC/Fibrose, n (%)	2 (3,1%)	5 (27,8%)	7 (8,4%)	0,005*
Grupo da HP, n (%)				
Grupo 1	48 (73,8%)	12 (66,7%)	60 (72,3%)	
Grupo 4	15 (23,1%)	6 (28,6%)	21 (25,3%)	0,720
Grupo 5	2 (3,1%)	0 (0,0%)	2 (2,4%)	
NT-proBNP (n= 25/4) ^{**}	490 [199 – 978]	2.514 [1.027 – 3.863]	530 [146 -1.280]	0,100

CF: classe funcional; NYHA: New York heart Association; IMC: Índice de massa corporal; IC: Insuficiência cardíaca; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; n: número de sujeitos; #: média e desvio padrão; **: mediana e intervalo interquartilico; *: p-valor < 0,05.

Figura 4- Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier entre os casos incidentes e prevalentes para o desfecho óbito e o desfecho combinado



Número sob risco	65	57	44	1
	18	13	8	2



Número sob risco	65	54	41	1
	18	12	7	0

Quanto à utilização de terapia farmacológica específica para hipertensão pulmonar no momento da inclusão no estudo, o seu uso foi significativamente mais frequente no grupo de pacientes prevalentes ($\chi^2_{(1)}= 11,151$; $p = 0,001$; resíduo ajustado 3,3). Já o emprego de terapia diurética não foi diferente entre os grupos.

Entre os pacientes com terapia farmacológica específica para hipertensão pulmonar, 60% estavam em monoterapia, a maioria com sildenafil. Cinco pacientes estavam em monoterapia com bosentana, dois com riociguate e um com bloqueador de canal de cálcio. Apenas 26,5% do total dos pacientes estava em uso de terapia combinada, sendo 12 pacientes com bosentana e sildenafil e 10 pacientes com ambrisentana e sildenafil.

Entre os incidentes apenas seis pacientes estavam em uso de terapia específica no momento da inclusão no estudo. Na Figura 5 pode-se observar a frequência absoluta de pacientes em monoterapia, com terapia combinada e sem terapia farmacológica específica entre os grupos incidente e prevalente no momento da inclusão no estudo e na Tabela 4 encontram-se os esquemas terapêuticos dos dois grupos.

Figura 5- Número de pacientes com e sem uso de terapia farmacológica específica entre incidentes e prevalentes.

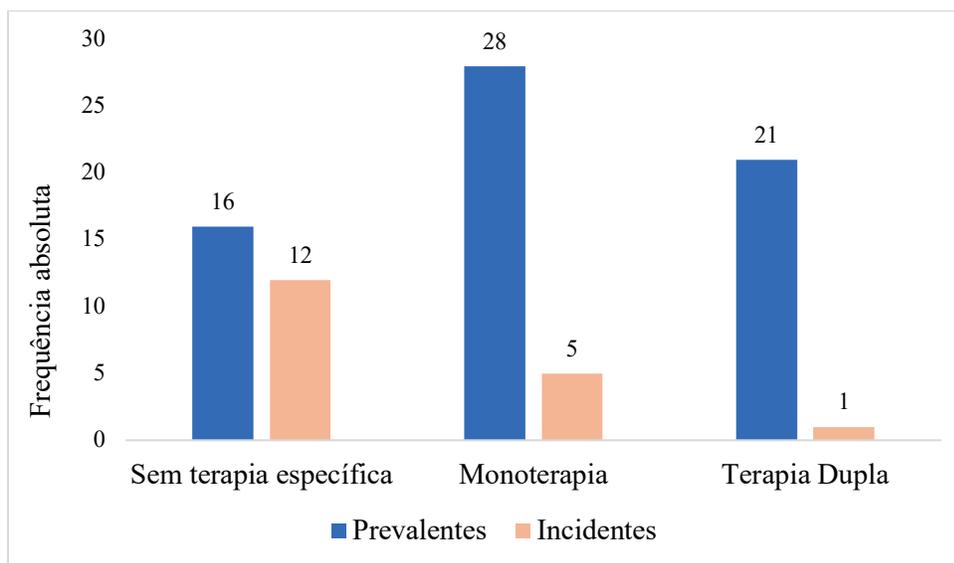


Tabela 4- Terapia específica em uso entre os grupos incidente e prevalente

Terapia específica	Prevalentes (n = 49)	Incidentes (n = 6)	Total (n = 55)
Bosentana + Sildenafil	11	1	12
Ambrisentana + Sildenafil	10	0	10
Sildenafil	20	5	25
Bosentana	5	0	5
Riociguate	2	0	2
BCC	1	0	1

BCC: Bloqueador do canal de cálcio; n: número de sujeitos

1.17 Dados hemodinâmicos da população estudada e comparação entre os grupos incidente e prevalente

Um total de 59 pacientes (71%) haviam sido submetidos ao cateterismo cardíaco direito para confirmação diagnóstica da hipertensão pulmonar. A mediana do intervalo de tempo, em meses, entre a realização do CCD e a inclusão no estudo foi 26 [3 – 97] meses, com o menor intervalo tendo sido de 2 dias e o maior de 211 meses. Quatro pacientes realizaram o CCD em outro hospital e não tiveram relatados os resultados em prontuário. Apenas a PmAP foi descrita em todos os exames realizados (n= 45/10, prevalentes e incidentes, respectivamente).

Na Tabela 5 encontram-se descritos o número de participantes que contribuíram para os dados de cada variável hemodinâmica. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação às variáveis hemodinâmicas avaliadas.

Tabela 5- Variáveis hemodinâmicas dos pacientes no cateterismo cardíaco direito diagnóstico

Variáveis Hemodinâmicas	Prevalentes (n= 45)	Incidentes (n= 10)	Total (n= 55)	p-valor
PsAP, mmHg (n= 43/10)	87,9 (\pm 18,5)	77,5 (\pm 18,7)	86,3 (\pm 18,8)	0,177
PmAP, mmHg	56,8 (\pm 12,0)	48,5 (\pm 5,1)	55,6 (\pm 11,7)	0,061
Pcap, mmHg (n= 43/10)	10 [8,0 – 12,0]	10,5 [7,5 – 12,0]	9,5 [8,0 – 12,0]	0,881
PAD, mmHg (n= 44/10)	10 [5 – 12]	18 [5 – 21]	10 [5 – 13]	0,140
RVP, uW (n = 39/10)	12,9 (\pm 5,5)	12,1 (\pm 3,3)	12,8 (\pm 5,2)	0,749
Índice cardíaco, L/min/m ² (n= 40/10)	2,1 [1,8 – 2,9]	1,7 [1,5 – 2,1]	2,2 [1,7 – 2,8]	0,092

Valores apresentados como média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil; PsAP: Pressão sistólica da artéria pulmonar; PmAP: Pressão média da artéria pulmonar; Pcap: Pressão capilar pulmonar; PAD: Pressão média do átrio direito; RVP: Resistência vascular pulmonar; n: número de sujeitos.

1.18 Dados ecocardiográficos da população estudada e comparação entre os grupos incidente e prevalente

A maioria dos pacientes (56%) apresentava disfunção sistólica do VD pela análise qualitativa. Os parâmetros convencionais de análise da função sistólica do VD ao ecocardiograma foram obtidos em todos os pacientes. Os valores encontrados foram TAPSE, com média de $17,2 \pm 3,9$ mm; onda S' com média de $9,6 \pm 2,3$ cm/s e FAC com média de $32,4 \pm 9,5\%$.

A realização do strain longitudinal do VD não foi possível em nove casos: um paciente apresentava importante dilatação do ventrículo direito, dificultando o adequado rastreamento dos segmentos da parede livre, e em oito pacientes a janela acústica foi considerada inadequada, sendo que um paciente havia realizado radioterapia torácica devido a neoplasia de mama. A média do valor do strain longitudinal da parede livre do VD foi de $-16,8 \pm 6,2\%$ e do strain global longitudinal de $-15,7 \pm 4,8\%$.

Na Figura 6 demonstra-se a distribuição de disfunção sistólica do VD de acordo com as medidas convencionais, FAC, onda S' e TAPSE, e com o strain do VD na população geral e entre os grupos incidente e prevalente. No geral, o strain longitudinal da parede livre do VD identificou a maior porcentagem de função anormal do VD (71,6%), em comparação ao TAPSE (42,2%), onda S' (45,8%) e FAC (56,6%).

Dilatação das câmaras cardíacas direitas esteve presente na maioria dos pacientes, com 55,4% apresentando aumento do diâmetro basal do VD e 60,8% do diâmetro médio. Átrio direito aumentado, caracterizado pelo aumento do seu volume foi identificado em 69,9% dos casos e o aumento da área do AD em 55,6%. A insuficiência tricúspide foi graduada como moderada ou grave em 50,6% dos pacientes e a PsAP média estimada foi de $72,9 \pm 24,8$ mmHg. Em um paciente não foi possível estimar a PsAP devido à ausência de refluxo tricúspide, e em outros nove por apresentarem refluxo mínimo, com intensidade fraca do sinal Doppler subestimando a velocidade máxima da IT.

Em relação ao ventrículo esquerdo, quatro pacientes apresentavam função sistólica global do VE limítrofe. Um total de 83,1% dos indivíduos apresentava algum grau de retificação do septo interventricular. A função diastólica do VE foi caracterizada em 71 pacientes, dos quais 24 tinham função diastólica normal e 45 apresentavam disfunção diastólica grau I. Apenas dois pacientes tinham disfunção diastólica do VE de grau II. Nenhum paciente apresentava doença valvar esquerda maior do que leve.

A ocorrência de derrame pericárdico foi observada em 19,3% dos pacientes.

Na comparação entre os pacientes incidentes e prevalentes, a média do strain global longitudinal (SGL) do VD foi menor no grupo incidente, porém, sem significância estatística.

Não foi encontrada diferença significativa entre os dois grupos em relação aos demais parâmetros ecocardiográficos avaliados. As variáveis ecocardiográficas da população estão descritas na Tabela 6.

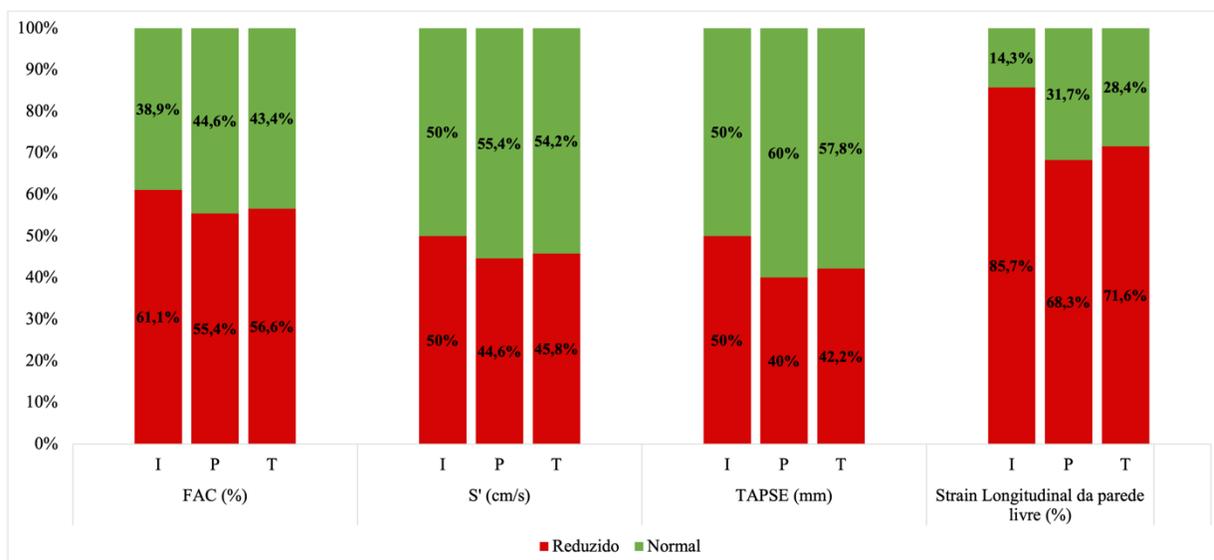
Tabela 6- Características ecocardiográficas da população geral e entre os grupos de pacientes prevalentes e incidentes

Variáveis Ecocardiográficas	Prevalentes n = 65	Incidentes n = 18	Total n = 83	p- valor
Área do AD (cm ²)	21 [15 – 24]	22 [16 – 25,6]	21 [15,2 – 25]	0,577
Volume do AD (ml/m ²)	35 [25 – 48]	40,5 [25 – 53]	36 [25 – 49]	0,695
Diâmetro basal do VD (mm)	43,4 (± 9,1)	44,8 (± 10,0)	43,8 (± 9,2)	0,591
Diâmetro médio do VD (mm)	36,8 (± 10,7)	38,4 (± 9,8)	37,9 (± 10,4)	0,850
Diâmetro longitudinal do VD (mm)	65,0 (± 10,2)	66,1 (± 8,1)	65,3 (± 9,7)	0,675
FAC (%)	32,8 (± 9,5)	31,5 (± 9,7)	32,4 (± 9,5)	0,702
TAPSE (mm)	17,4 (± 3,8)	16,3 (± 4,5)	17,2 (± 3,9)	0,330
S' (cm/s)	9,7 (± 2,0)	9,2 (± 2,8)	9,6 (± 2,3)	0,400
SL parede livre VD (%) n=74	17,2 (± 5,9)	15,1 (± 7,3)	16,8 (± 6,2)	0,252
SGL VD (%) n=73	16,2 (± 4,5)	13,3 (± 5,9)	15,7 (± 4,8)	0,056
Velocidade máxima da IT (m/s)	4,1 [3,4 – 4,4]	3,9 [3,4 – 4,3]	4,1 [3,4 – 4,4]	0,673
Pressão estimada do AD (mmHg)	5,0 [3,0 – 8,0]	7,0 [5,0 – 15,0]	5,0 [3,0 – 10,0]	0,172
PsAP (mmHg) n=73	72,8 (± 25,1)	73,4 (± 24,4)	72,9 (± 24,8)	0,926
TAPSE/PsAP (mm/Hg) n= 73	0,21 [0,17 – 0,34]	0,24 [0,14 – 0,30]	0,21 [0,16 – 0,32]	0,700
Tempo de aceleração AP (ms)	81 [67 – 96]	74 [67 – 94]	81 [67 – 96]	0,559

IT moderada/grave	31 (47,7%)	11 (61,1%)	42 (50,6%)	0,314
Índice cardíaco (l/min/m ²) n=64	2,23 (± 0,66)	1,89 (± 0,40)	2,1 (± 0,6)	0,069
RVP (uW)	3,61 (± 1,27)	3,95 (± 1,16)	3,6 (± 1,2)	0,357
Derrame pericárdico	11 (16,9%)	5 (27,8%)	16 (19,3%)	0,322
Volume do AE (ml/m ²)	19,3 (± 7,4)	21,1 (± 10,5)	19,6 (± 8,1)	0,430
Disfunção Diastólica do VE	45 (69,2%)	14 (77,8%)	59 (71,1%)	0,479
DSFVE (mm)	25 [21 – 28]	27 [21 – 30]	25 [21 – 29]	0,481
DDFVE (mm)	42 [36 – 45]	42 [35 – 48]	42 [36 – 46]	0,690
FEVE (%)	70 [62 – 77]	69 [59 – 78]	70 [61 – 78]	0,719

Valores apresentados como média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartilico; AP: artéria pulmonar; AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; DDFVE: diâmetro diastólico final do VE; DSFVE: diâmetro sistólico final do VE; FAC: variação de áreas diastólica e sistólica do ventrículo direito; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IT: insuficiência tricúspide; PsAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; S': velocidade de pico sistólico do anel tricúspide; SGL: strain global longitudinal; SL: strain longitudinal; TAPSE: excursão sistólica longitudinal do anel tricúspide; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito.

Figura 6- Distribuição da disfunção sistólica do ventrículo direito de acordo com diferentes parâmetros de análise da função



Pontos de corte pré-estabelecidos para disfunção sistólica do VD: Variação de áreas diastólica e sistólica do ventrículo direito (FAC) < 35%; Velocidade de pico sistólico do anel tricúspide (S') < 9,5 cm/s; Excursão sistólica longitudinal do anel tricúspide (TAPSE) < 17 mm e Strain longitudinal da parede livre do VD > -20%; I: Incidentes; P: prevalentes; T: Total.

O coeficiente de correlação intraclassa foi realizado para a análise repetida dos dados do strain longitudinal da parede livre do VD e do strain global longitudinal do VD. Os resultados demonstraram uma excelente concordância interobservador e intraobservador, conforme descrito na Tabela 7. A análise inter e intraobservador do strain longitudinal da parede livre do VD também pode ser avaliada nas Figuras 7 e 8 que ilustram os gráficos de Bland-Altman, respectivamente.

Tabela 7- Análise da variabilidade intra e interobservador das medidas do strain do VD

	Coeficiente de Correlação Intraclassa	
	Intraobservador	Interobservador
SL parede livre VD	0,958 (IC 95% 0,90 – 0,98)	0,933 (IC 95% 0,85 – 0,97)
SGL VD	0,974 (IC 95% 0,94 – 0,98)	0,946 (IC 95% 0,87 – 0,97)

IC: intervalo de confiança; SL: strain longitudinal; SGL: strain global longitudinal; VD: ventrículo direito.

Figura 7- Gráfico de Bland-Altman: Análise interobservador do strain longitudinal (SL) da parede livre do ventrículo direito (VD)

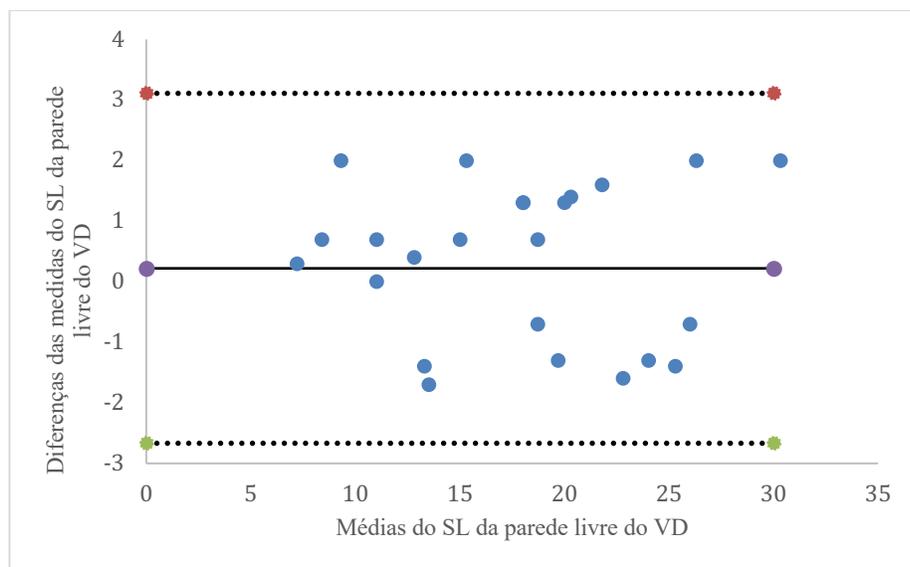
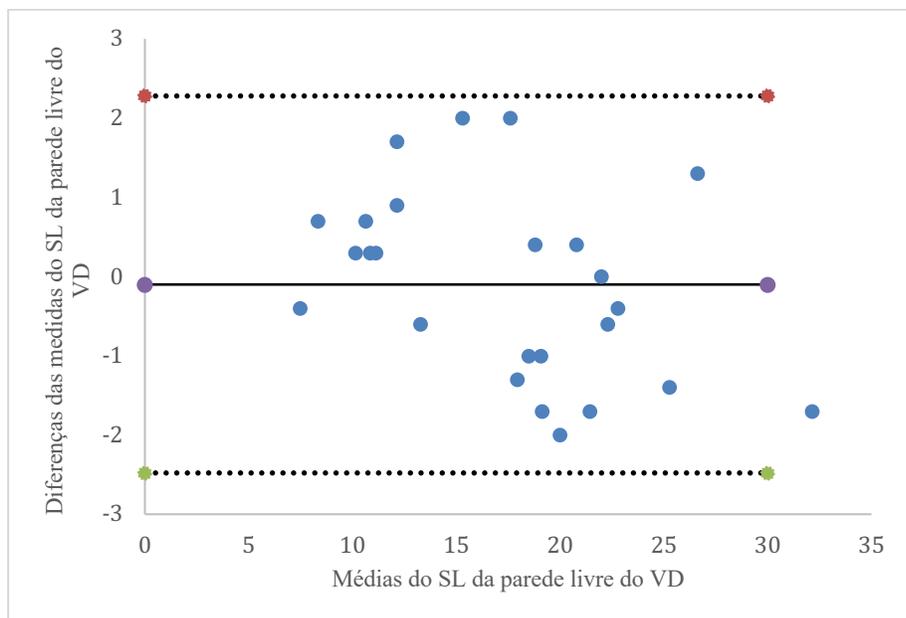


Figura 8- Gráfico de Bland-Altman: Análise intraobservador do strain longitudinal (SL) da parede livre do ventrículo direito (VD)



A correlação de Spearman mostrou uma correlação significativa ($p < 0,001$) e positiva entre o valor absoluto do strain longitudinal da parede livre do VD e os demais parâmetros convencionais da função sistólica do ventrículo direito (FSVD). Foi encontrada uma correlação

forte entre strain e FAC ($\rho = 0,753$) e entre strain e S' ($\rho = 0,725$); e correlação apenas moderada entre strain e TAPSE ($\rho = 0,670$) e entre strain e o índice TAPSE/PsAP ($\rho = 0,676$). A correlação entre o strain da parede livre e o strain global do VD foi positiva e muito forte ($\rho = 0,904$ e $p < 0,001$).

Para fins de comparação entre os grupos em relação aos desfechos clínicos avaliados, os pacientes foram estratificados de acordo com a função sistólica do VD (análise qualitativa) e o strain longitudinal da parede livre, em 3 categorias: pacientes com FSVD e strain normais (21 pacientes), pacientes com FSVD normal e strain reduzido (14 pacientes) e pacientes com FSVD e strain reduzidos (39 pacientes). Não encontramos diferença significativa na distribuição das três categorias entre os pacientes incidentes e prevalentes ($\chi^2_{(2)} = 1,706$; $p = 0,451$), apesar do grupo incidente apresentar uma proporção maior de pacientes com FSVD e strain reduzidos (Figura 9). O desfecho combinado foi significativamente mais frequente entre os pacientes com FSVD e strain reduzidos em comparação aos pacientes que apresentaram FSVD e strain normais ($\chi^2_{(2)} = 16,921$; $p < 0,001$). Já para o óbito não foi encontrada diferença entre os estratos na amostra (Tabela 8). Curvas de sobrevida Kaplan-Meier para as três categorias estão ilustradas na Figura 10. O teste de Log Rank demonstrou diferença significativa na comparação da sobrevida entre os grupos para o desfecho combinado.

Figura 9- Frequências observadas das diferentes categorias de FSVD e strain do VD entre os pacientes incidentes e prevalentes

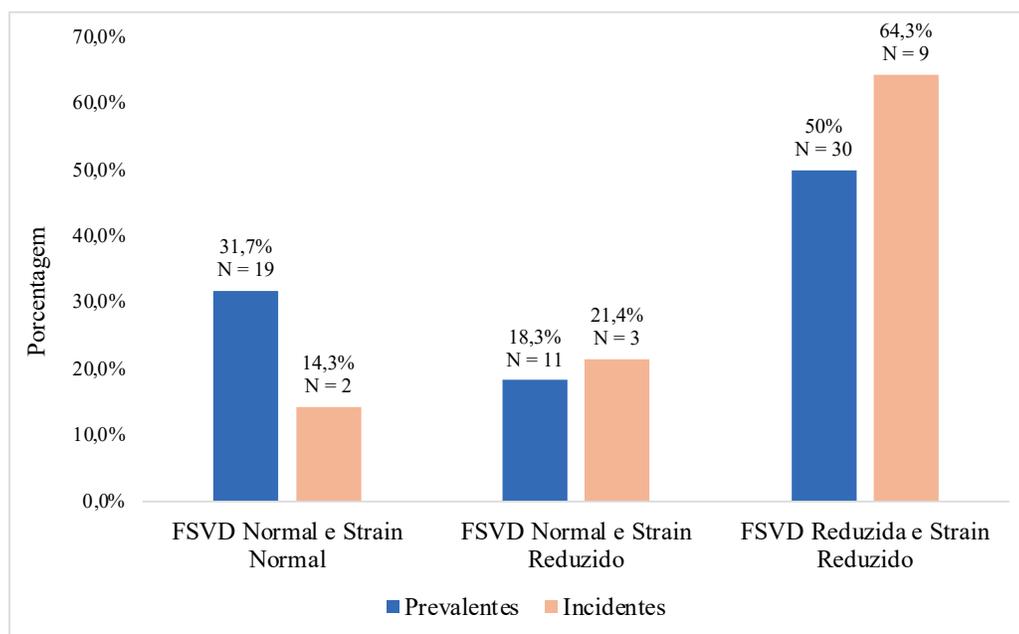
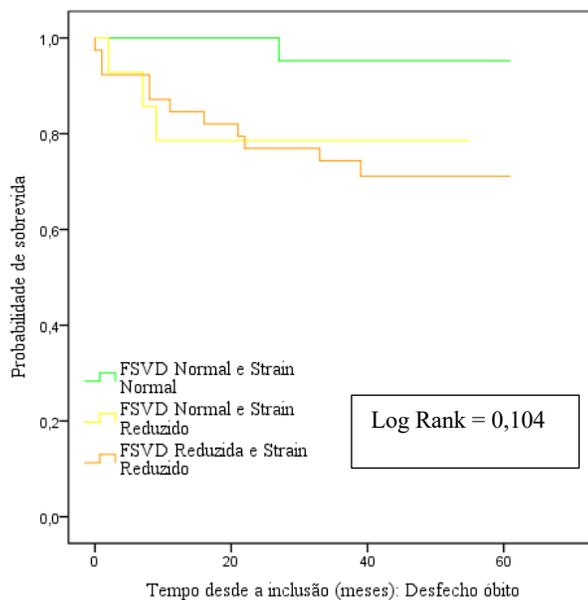


Tabela 8- Distribuição dos grupos de acordo com o strain e a FSVD: em relação ao óbito e desfecho combinado

Relação: FSVD e strain (n = 74)	Óbito			Desfecho combinado		
	Sim (n = 15)	Não (n = 59)	p-valor	Sim (n = 29)	Não (n = 45)	p-valor
FSVD e strain normais	1 (4,8%)	20 (95,2%)		1 (4,8%) ⁺	20 (95,2%)	
FSVD normal e strain reduzido	3 (21,4%)	11 (78,6%)	0,102	5 (35,7%)	9 (64,3%)	< 0,001*
FSVD e strain reduzidos	11 (28,2%)	28 (71,8%)		23 (59%)	16 (41%)	

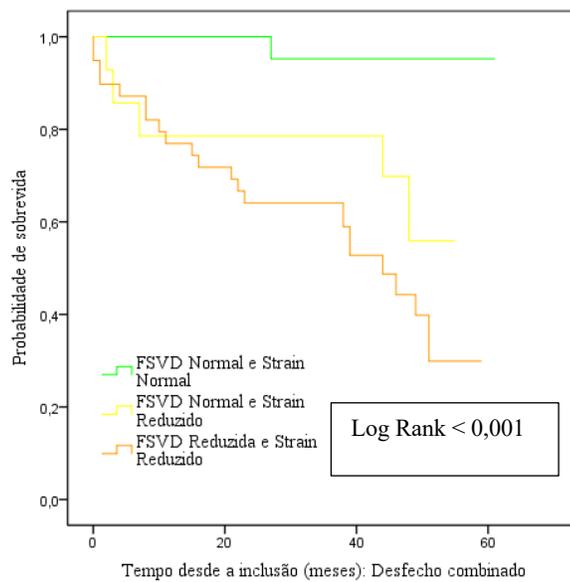
FSVD: Função sistólica do ventrículo direito; n: número de sujeitos; *: p-valor < 0,05.

Figura 10- Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier entre os estratos de FSVD e strain para o desfecho óbito e o desfecho combinado



Número sob risco

21	21	19	1
14	11	10	0
39	32	18	2



Número sob risco

21	21	19	1
14	11	10	0
39	28	14	0

Os pacientes que não tiveram o strain do VD analisável corresponderam a 28,6% dos óbitos, sendo encontrada associação significativa entre a não obtenção do strain e óbito ($\chi^2_{(1)}=9,139$; $p = 0,007$; resíduo ajustado 3,0) - Tabela 9. Não foi encontrada associação entre a presença de fibrose pulmonar e a impossibilidade de realização do strain ($\chi^2_{(1)}= 0,930$; $p 0,590$).

Tabela 9- Pacientes nos quais não foi possível a realização do Strain do VD e associação a mortalidade

Strain analisável	Vivos (n = 62)	Óbitos (n = 21)	p-valor
Não (n = 9)	3 (33,3%)	6 (66,6%)	0,007*
Sim (n = 74)	59 (79,7%)	15 (20,2%)	

n: número de sujeitos; *p-valor < 0,05

1.19 Estratificação de risco da população estudada através do escore REVEAL Lite 2 e REVEAL-Echo: comparação entre os grupos incidente e prevalente

O escore REVEAL Lite 2 foi calculado para cada paciente, com os parâmetros clínicos e laboratoriais disponíveis. No geral, uma alta frequência de valores ausentes de NT-ProBNP e do TC6m foi encontrada, o que impossibilitou o cálculo do escore clínico em 43 pacientes. Também foi calculado o escore ecocardiográfico REVEAL-Echo. Todos os pacientes tiveram as quatro variáveis ecocardiográficas avaliadas, além da etiologia da HP. Foi somado 1 ponto para os 18 pacientes cuja etiologia da HAP era secundária à doença do tecido conjuntivo e 3 pontos ao único paciente com hipertensão porto-pulmonar. Foi atribuída pontuação zero para todas as outras etiologias de HP. Nenhum paciente somou > 9 pontos no escore ecocardiográfico. A distribuição dos pacientes entre os três grupos de risco: baixo, intermediário e alto risco, de acordo com as duas calculadoras separadamente, está descrita na Tabela 10.

Para os 40 pacientes que tiveram ambos os escores de risco calculados foi realizada a separação do REVEAL Lite 2 em quatro grupos de risco: baixo, intermediário-baixo, intermediário-alto e alto risco. Os pacientes classificados como de alto risco pelo escore

ecocardiográfico, que haviam sido inicialmente classificados como de baixo risco ou intermediário risco pelo escore REVEAL Lite 2 foram reclassificados como sendo de risco intermediário-baixo e intermediário-alto, respectivamente. Na Tabela 11 foram descritos o número absoluto de pacientes em cada uma das quatro categorias de risco com as duas calculadoras combinadas.¹⁰

Tabela 10- Frequência absoluta e relativa dos pacientes entre os três grupos de risco discriminados pelos escores REVEAL-Echo e REVEAL Lite 2

REVEAL-Echo	Baixo	Intermediário	Alto
Prevalentes (n= 65)	36 (55,4%)	12 (18,4%)	17 (26,2%)
Incidentes (n= 18)	8 (44,4%)	4 (22,2%)	6 (33,3%)
Total (n= 83)	44 (53%)	16 (19,3%)	23 (27,7%)

REVEAL Lite 2	Baixo	Intermediário	Alto
Prevalentes (n= 32)	12 (37,5%)	13 (40,6%)	7 (21,8%)
Incidentes (n= 8)	2 (25%)	3 (37,5%)	3 (37,5%)
Total (n= 40)	14 (35%)	16 (40%)	10 (25%)

Estratificação de risco de acordo com a pontuação do escore REVEAL-Echo: Baixo risco (pontuação 0 – 1); Intermediário (pontuação 2 – 3) e Alto risco (pontuação \geq 4).

Estratificação de risco de acordo com a pontuação pelo escore REVEAL Lite 2: Baixo risco (pontuação \leq 5); Intermediário (pontuação 6 – 7) e Alto risco (pontuação \geq 8).

n: número de sujeitos

Tabela 11- Pacientes em cada um dos quatro grupos de risco discriminados quando os subgrupos do escore REVEAL Lite 2 são analisados de acordo com o escore REVEAL-Echo

Categoria combinada de Risco		REVEAL-Echo		
		Baixo	Intermediário	Alto
REVEAL Lite 2.0	Baixo	9	3	2
	Intermediário	7	2	7
	Alto	0	4	6

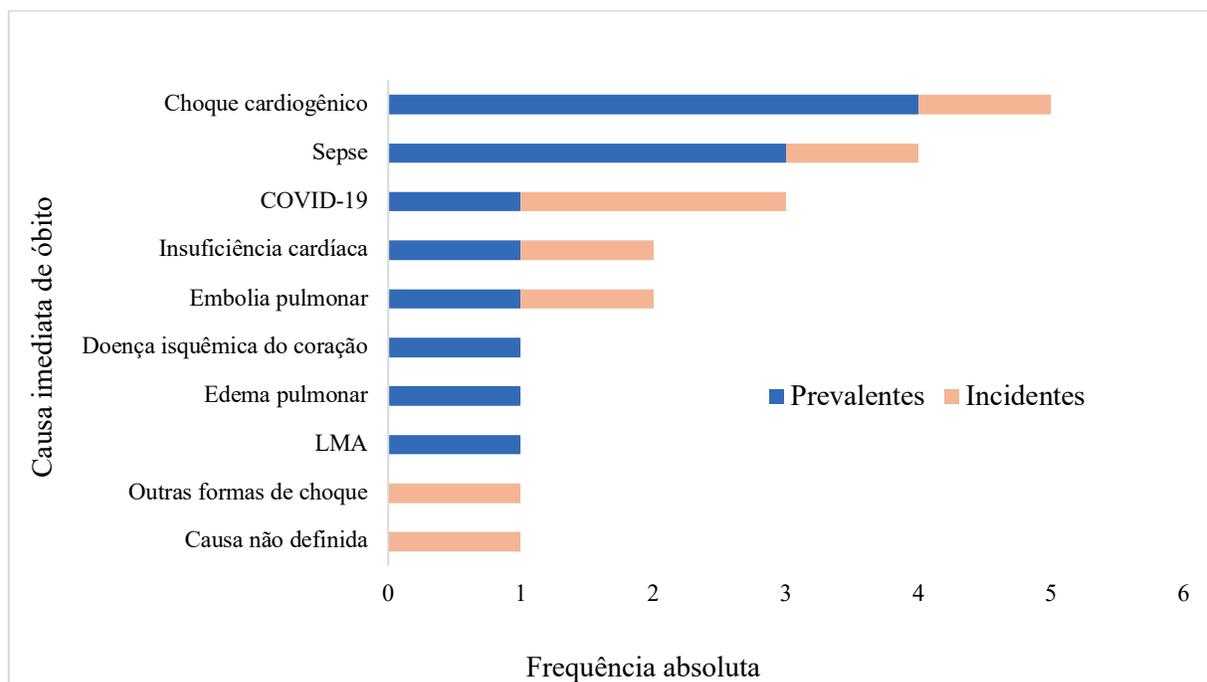
Classificação de risco de acordo com a combinação dos dois escores: Baixo risco (verde); Intermediário - baixo (amarelo); Intermediário – alto (laranja) e Alto risco (vermelho).

1.20 Causas de morte na população estudada

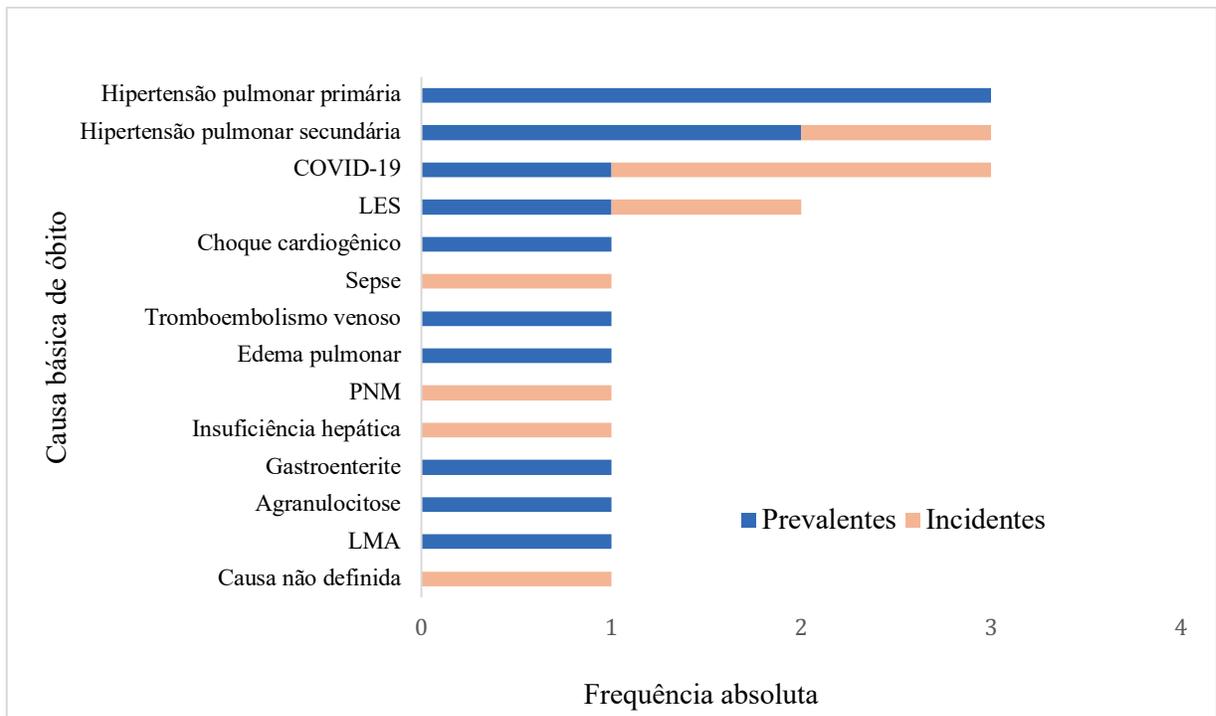
Durante o período avaliado 21 pacientes foram a óbito, correspondendo a 25,3% da amostra. Foram obtidos os dados de todas as declarações de óbito.

Como causa direta ou imediata do óbito, as doenças do aparelho circulatório foram as mais frequentes, responsáveis por 10 óbitos, sendo cinco por choque cardiogênico, dois óbitos por insuficiência cardíaca, dois por embolia pulmonar e um por doença isquêmica aguda. Em segundo lugar foram citadas as causas infecciosas, com três casos de pneumonia por COVID-19 e quatro casos de sepse, dentre eles um descrito como gastroenterite e os demais não especificados. As outras quatro causas imediatas de óbito citadas foram edema pulmonar, leucemia mieloide aguda, insuficiência hepática e um óbito de causa não definida. Entre as causas básicas, a hipertensão pulmonar primária e a hipertensão pulmonar secundária foram as mais citadas, com seis menções no total. Na Figura 11 foram demonstradas as frequências absolutas das causas imediata e básica de óbito.

Figura 11- Gráficos com as frequências observadas das causas imediata e causa básica de óbito



LMA: leucemia mieloide aguda



LES: lúpus eritematoso sistêmico; PNM: pneumonia; LMA: leucemia mieloide aguda

DISCUSSÃO

O presente estudo reportou as características clínicas e ecocardiográficas, além da estratificação de risco e causas de óbito, em pacientes recém diagnosticados e previamente diagnosticados com hipertensão pulmonar pré-capilar, acompanhados em um centro de referência no Rio de Janeiro. Entre os 83 pacientes incluídos, foi encontrado um predomínio do sexo feminino (75,9%) e idade média de 47,4 anos. O grupo clínico mais frequente foi o grupo 1 - Hipertensão arterial pulmonar (72,2%), seguido do grupo 4 - Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (25,3%). Apenas dois pacientes eram do grupo 5 da classificação clínica de HP.

A distribuição etiológica da HP em nossa amostra assemelhou-se a dos registros europeus^{6; 84} e norte-americanos⁸, com o predomínio da HAP idiopática, seguido da HAP associada à doença do tecido conjuntivo, entre os pacientes do grupo 1. A prevalência da HAP associada a doença cardíaca congênita foi semelhante à do registro norte-americano REVEAL⁸, sendo maior do que a dos registros europeus. Diferente da casuística reportada por outros centros brasileiros, como na Bahia⁸² ou mesmo São Paulo²⁶, com aproximadamente 20% de casos de HAP associada a esquistossomose, em nossa amostra não observamos nenhum caso com esta etiologia. Recentemente, o registro Sul-brasileiro de Hipertensão Pulmonar (RESPHIRAR)⁸¹ reportou uma distribuição etiológica semelhante a encontrada em nosso trabalho. Estes achados corroboram possíveis influências geográficas e relacionadas ao ambiente de saúde sobre as diversas etiologias da HP, incluindo diferenças regionais dentro do nosso país.

Dados mais recentes de registros internacionais mostram que houve uma mudança na demografia dos pacientes com HAP, com o aumento na proporção de pacientes idosos, do sexo masculino e com maior carga de comorbidade. No entanto, a nossa população não refletiu esta tendência. A idade média da nossa amostra foi semelhante à de outros centros brasileiros e latino-americanos,^{26; 81} porém, menor do que a idade média dos registros internacionais, como o COMPERA⁶ (64±15 anos) e o registro Francês⁸⁴ (61±15 anos). As demais características demográficas encontradas, como o predomínio do sexo feminino e da cor da pele branca, foram consistentes com as observadas na maior parte dos estudos que envolvem pacientes com HAP.

Os pacientes incidentes (recém diagnosticados) representaram 21,7% da nossa amostra. Na comparação entre os grupos incidente e prevalente não foram observadas diferenças em relação ao grupo clínico da HP ou às características demográficas no momento da inclusão no estudo. Apenas 71% dos pacientes na nossa amostra haviam realizado cateterismo cardíaco direito diagnóstico. Por este motivo, consideramos o momento do diagnóstico como sendo a data do primeiro exame com evidência de hipertensão pulmonar, fosse o ETT ou o CCD. Os parâmetros hemodinâmicos do cateterismo cardíaco direito diagnóstico registrados foram semelhantes entre os grupos e se assemelham aos de outros centros e registros de HAP.^{5; 26}

A maioria dos pacientes estava em classe funcional I ou II (63,9%). Independente do caráter subjetivo da sua avaliação, a classe funcional ainda representa um dos principais elementos para estratificação de risco na HP.¹ Quando comparado a dados de registros internacionais,^{3; 6; 84; 85} observamos que a nossa amostra apresentou uma proporção menor de CF III ou IV. Acreditamos que alguns fatores podem ter contribuído para essa observação. Em primeiro lugar, a idade média dos pacientes foi relativamente menor em comparação com a dos registros norte-americanos e europeus, o que pode estar relacionado a menor tempo de evolução da doença e melhor classe funcional, além de menor influência da idade como fator independente na limitação da classe funcional. Alves e cols.²⁶ levantaram a hipótese de que fatores ambientais associados às condições socioeconômicas também poderiam influenciar o nível de atividade diária dos pacientes, e de fato nossa população apresenta condições socioeconômicas mais limitadas em relação aos registros internacionais, como demonstrado previamente por Bandeira e cols.³⁸ A inclusão de pacientes incidentes e prevalentes poderia ser considerado outro fator, porém não encontramos diferença entre estes grupos em relação a classe funcional na nossa amostra. No entanto, mesmo menor do que em casuísticas internacionais, a frequência de pacientes em CF III ou IV no nosso centro ainda é considerada alta e demonstra que os pacientes estavam em estágio avançado da doença (prevalentes) e são diagnosticados em estágios tardios (incidentes). Corroborando esta hipótese, a frequência de critérios ecocardiográficos de gravidade e a mortalidade observada, foram semelhantes, ou maiores, que a maioria dos centros internacionais.

Os dados ecocardiográficos demonstraram uma proporção elevada de pacientes com disfunção sistólica do VD na nossa população, tanto entre os prevalentes quanto entre os incidentes. Poucos trabalhos reportam a avaliação da disfunção sistólica do VD pela análise

qualitativa. Dados norte-americanos documentaram uma prevalência que variou de 50,7% a 57%,^{5; 86} semelhante à do nosso estudo. Não há publicações de outros centros de referência brasileiros que caracterizem esta prevalência.

Quanto à avaliação objetiva da função sistólica do VD, obtivemos os parâmetros TAPSE, FAC e S' em todos os pacientes e não encontramos diferença nas médias dos seus valores em relação aos pacientes incidentes e prevalentes. Já a obtenção do strain longitudinal do VD não foi possível em nove (11%) pacientes. A qualidade da imagem é um fator crítico que afeta a performance de qualquer *software* que estime a deformação miocárdica. Além disso, as alterações estruturais do VD secundárias ao aumento da pós-carga podem interferir com o adequado rastreamento dos seus segmentos. A hipertrofia da parede livre pode facilitar o ajuste da região de interesse (ROI), mas a dilatação excessiva pode, por sua vez, dificultar a visualização e o adequado rastreamento de todos os segmentos do VD.⁸⁷ Esta pode ter sido a causa para a não obtenção do strain em alguns dos nossos pacientes. O subgrupo de pacientes nos quais o remodelamento excessivo do VD impede a análise da deformação miocárdica pode estar sob maior risco, o que foi sugerido pela associação significativa encontrada entre a não obtenção do strain e o desfecho óbito na nossa população. Estudos sobre curvas de aprendizado relataram uma excelente reprodutibilidade do strain longitudinal do VD.⁸⁸ Em nosso trabalho encontramos um coeficiente de correlação intraclasse $>0,90$ para a análise repetida (inter e intraexaminador) dos dados do strain longitudinal da parede livre do VD e do strain global longitudinal do VD, o que demonstrou a excelente reprodutibilidade dos nossos achados.

Entre todos os parâmetros de função sistólica do VD avaliados, o strain longitudinal da parede livre foi o que identificou a maior porcentagem de função anormal do VD, com 71% dos pacientes apresentando strain reduzido, considerando o ponto de corte de -20%. O TAPSE foi o parâmetro menos alterado, com 42% dos pacientes apresentando um valor abaixo de 17mm. De acordo com a literatura, a pseudonormalização do TAPSE pode ocorrer em pacientes com IT significativa, o que pode explicar este achado na nossa população.⁵⁸ Outro estudo levantou a hipótese de que a sobrecarga de pressão sobre o VD permitiria o surgimento de um padrão de dominância ventricular direita sobre o VE, que aumentaria a movimentação do anel tricúspide lateral, levando a valores maiores de TAPSE.⁸⁹ Nestes casos, a análise da deformação miocárdica poderia ser um parâmetro mais sensível para detectar a presença de disfunção ventricular direita.

Ao avaliarmos a correlação do valor absoluto do strain longitudinal da parede livre do VD com os demais parâmetros, o TAPSE e o índice TAPSE/PsAP apresentaram correlação apenas moderada ($\rho = 0,670$ e $\rho = 0,676$ respectivamente). Já os parâmetros FAC e S' apresentaram correlação forte ($\rho = 0,753$ e $\rho = 0,725$ respectivamente). A comparação com os resultados de outros trabalhos é difícil tendo-se em vista a ampla variabilidade de resultados publicados, o que talvez possa ser explicado por diferenças nas populações avaliadas, incluindo pacientes com diferentes cardiopatias.^{72; 78}

Observamos na nossa amostra uma alta prevalência de IT moderada a grave, semelhante a reportada por Chen e cols.⁶² em estudo que avaliou o significado prognóstico da insuficiência tricúspide em pacientes com HAP. A IT grave foi um preditor significativo de mortalidade em longo prazo nesta coorte, e a gravidade da IT foi associada a maior aumento da pressão do átrio direito e pior capacidade funcional. Embora o mecanismo da IT na HP seja, com frequência, o remodelamento das cavidades direitas secundário à sobrecarga de pressão, a própria IT significativa pode proporcionar uma sobrecarga de volume adicional e predispor a maior dilatação do VD com piora da função ventricular.

A nossa casuística encontrou uma prevalência de derrame pericárdico de 19,3% da amostra, chegando a 27,8% nos pacientes incidentes, comparável a casuísticas de outros centros.^{5; 90} Todos estes achados ecocardiográficos, em conjunto, chamam a atenção para um perfil de maior gravidade dos pacientes no nosso centro, e mais uma vez, contrastam com a classe funcional mais baixa encontrada.

A necessidade de uma avaliação oportuna e regular dos riscos na HAP é amplamente reconhecida;¹ no entanto, as evidências do mundo real indicam que a avaliação de risco no ambiente clínico está abaixo do ideal.⁹¹ Em nosso trabalho, utilizamos a calculadora de risco abreviada REVEAL Lite 2 para caracterizar o perfil de risco dos pacientes, porém em mais da metade dos casos não foi possível o cálculo do escore devido a variáveis ausentes. Apenas 29 pacientes tinham dosados os valores de NT-proBNP e a grande maioria não tinha disponível o resultado do TC6m no momento da avaliação. Estas foram as principais limitações para o cálculo do escore na nossa amostra. Várias barreiras à implementação prática das diversas calculadoras de risco já foram documentadas, mesmo em centros internacionais considerados de excelência. As principais dificuldades descritas foram a complexidade das ferramentas, o número de variáveis que precisam ser incluídas e o desejo de evitar procedimentos invasivos potencialmente

desnecessários.⁹¹ Casuísticas norte-americanas relataram até 41% de pacientes excluídos da análise de cálculo de risco devido a medidas insuficientes.⁹ A dificuldade na realização de exames, desde os mais simples, como os testes laboratoriais, até os mais complexos, como o CCD, pode representar um problema ainda maior nos locais onde os recursos são mais limitados.

Entre os pacientes nos quais foi possível o cálculo do escore REVEAL Lite 2, encontramos a maior proporção (40%) no grupo de risco intermediário, o que é consistente com achados de outros centros.^{17; 49; 50; 81} Diversos estudos já demonstraram que os pacientes que se mantêm nas categorias de risco intermediário têm uma mortalidade significativamente maior em comparação com os pacientes de baixo risco.⁸⁵ Recentemente foi desenvolvida a calculadora de risco REVEAL-Echo, com o objetivo de utilizar dados ecocardiográficos realizados de rotina para discriminar ainda mais o risco dos pacientes, quando considerada em adição à calculadora REVEAL Lite 2. No estudo que avaliou este escore ecocardiográfico, quando os pacientes apresentavam discordância na estratificação de risco entre as duas calculadoras foi observada uma tendência para menor probabilidade de sobrevivência quando o risco do REVEAL-Echo era maior do que o REVEAL Lite 2.¹⁰

Em nossa amostra, ao aplicar a calculadora REVEAL-Echo, encontramos que 22,5% dos pacientes categorizados como risco alto por este escore haviam sido categorizados como risco baixo ou intermediário pela calculadora REVEAL Lite 2. Este achado foi muito semelhante ao da população original do estudo REVEAL-Echo, no qual 21% dos pacientes categorizados como risco alto pelo escore ecocardiográfico haviam sido categorizados como risco baixo ou intermediário pelo escore clínico. O estudo REVEAL-Echo demonstrou assim que os dados ecocardiográficos foram capazes de reestratificar um subgrupo de pacientes. Os pacientes com escore inicialmente de risco baixo, foram reclassificados como risco intermediário-baixo; além disso, um subgrupo de pacientes com risco intermediário, foram reclassificados como risco intermediário-alto. Esta discordância na avaliação do risco pode ser frequente em pacientes mais jovens, que tendem a apresentar melhor capacidade funcional, como demonstrado pelos resultados do nosso trabalho, com implicações clínicas importantes. Se um paciente com HAP tiver, por exemplo, uma pontuação de risco baixo pelo REVEAL Lite 2, mas apresentar aumento do VD ou disfunção moderada ou grave do VD na ecocardiografia, o objetivo do tratamento clínico desse paciente não será alcançado e o tratamento deverá ser escalonado.

Após o estudo AMBITION⁹² (The Ambrisentan and Tadalafil in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension) em 2015, o início do tratamento com terapia dupla combinada tornou-se o padrão de tratamento para pacientes recém-diagnosticados com HAP que apresentam risco baixo ou intermediário de mortalidade. Atualmente, no Brasil, de acordo com a última atualização do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para HAP publicada em 2023, cinco medicamentos específicos (sildenafil, ambrisentana, bosentana, selexipague e iloprostá), além dos BCC (anlodipino e nifedipino), estão disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde, e a terapia combinada foi incorporada ao protocolo. Em nossa amostra observamos que 66,3% dos pacientes estavam em uso de terapia farmacológica específica para HP e a frequência do tratamento específico foi significativamente maior entre os pacientes prevalentes ($p= 0,001$). A maioria dos pacientes estava em uso de monoterapia e apenas 26,5% faziam uso de terapia combinada. Estes achados são concordantes com os dados de outros centros de referência em nosso país e demonstram que o acesso à terapia combinada ainda precisa ser otimizado. Em uma coorte de pacientes incidentes com HAP de um centro de referência em São Paulo,²⁶ a maioria dos pacientes estavam em monoterapia com inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (66%) ou antagonistas do receptor de endotelina (27%), e apenas 5% estavam com terapia dupla. No registro Sul-brasileiro⁸¹ a maioria dos pacientes com HAP estavam em monoterapia (72,3%), seguido por terapia dupla em 26,3% e tripla em apenas 1,4%. É importante destacar que muitos pacientes incidentes na nossa amostra ainda não haviam realizado o CCD diagnóstico, o que pode explicar a baixa frequência na utilização das medicações específicas neste grupo. Outro ponto a ser considerado é que a terapia combinada ainda não havia sido incorporada ao protocolo do Sistema Único de Saúde, o que possivelmente limitou o uso da terapia dupla e tripla na nossa amostra.

Durante a mediana de 45 meses, 21 pacientes foram a óbito (25,3%) e houve perda de seguimento de 5 indivíduos. O desfecho combinado ocorreu em 43,4% dos pacientes. A mortalidade encontrada em nosso centro foi comparável a reportada por outros registros de HAP que incluíram pacientes incidentes e prevalentes.^{3; 5; 85; 93} Na comparação entre os incidentes e prevalentes, houve diferença significativa na sobrevida entre os grupos tanto para o desfecho óbito ($p= 0,024$) quanto para o desfecho combinado de óbito, síncope ou internação hospitalar por insuficiência cardíaca ($p= 0,001$), com pior evolução para o grupo de incidentes. No entanto,

é importante notar que este resultado reflete a sobrevivência a partir da entrada do paciente no estudo, em uma amostra de doentes predominantemente prevalentes.

Os dados sugerem uma diferença nos perfis de risco entre pacientes previamente diagnosticados e pacientes recém diagnosticados e um risco elevado e imediato em pacientes incidentes. Sabe-se também que a fração de pacientes incidentes em relação aos prevalentes afeta as estimativas de sobrevida, pois os pacientes prevalentes têm uma sobrevida melhor do que os incidentes devido ao viés de sobrevivência.⁹⁴ O registro norte-americano PHAR³ foi o único que não observou diferença significativa na mortalidade (avaliada em até três anos) entre os pacientes que foram registrados ≤ 6 meses após o diagnóstico de HAP (incidentes) em comparação com aqueles que foram registrados > 6 meses após o diagnóstico (prevalentes).

Ao compararmos os pacientes incidentes e prevalentes da nossa amostra em relação à disfunção ventricular direita pela análise qualitativa e o strain do VD, não encontramos diferença significativa entre os grupos, apesar do grupo incidente ter apresentado uma proporção maior de pacientes com FSVD e strain reduzidos. Este achado reforça a hipótese de os pacientes ainda serem diagnosticados e encaminhados aos centros de referência de forma tardia, quando já existe comprometimento da função ventricular direita. Outro achado interessante do nosso trabalho foi a diferença significativa encontrada nas curvas de sobrevida entre os pacientes com FSVD normal e strain normal e os pacientes com strain reduzido para o desfecho combinado de óbito, síncope ou internação hospitalar por IC (Log Rank $< 0,001$). Ao compararmos as frequências dos eventos entre estes grupos, o desfecho combinado também apresentou diferença significativa, sendo menor no grupo com strain normal ($p < 0,001$). Estes resultados são consistentes com os de outras publicações que sugerem o valor prognóstico do strain do VD na HAP e o seu papel como um marcador mais sensível de disfunção ventricular direita.^{76; 78; 80}

Existem poucos dados na literatura sobre as causas de morte em pacientes com HAP e HPTEC, em parte devido às dificuldades de identificar com precisão o motivo específico da morte dos pacientes. Apesar desta limitação, a insuficiência cardíaca direita é considerada a principal causa de morte nesta população.¹ Em estudo prévio ao uso da terapia específica para HP,⁵¹ 73% das causas de morte foram atribuídas à insuficiência ventricular direita ou morte súbita. Já em um estudo mais recente,⁴ de um centro norte-americano, 44% dos óbitos foram atribuídos à falência ventricular direita ou morte súbita, e em outros 44% a hipertensão arterial pulmonar contribuiu, mas não foi a principal causa do óbito. Importante destacar que, 70% dos

pacientes com HAP que morreram de insuficiência cardíaca direita neste centro estavam em uso de terapia combinada, incluindo um análogo da prostaciclina parenteral. No registro PHAR, apenas 87 dos 121 óbitos (72%) tiveram uma causa conhecida de morte, sendo que 68 dos 87 (78%) morreram de complicações cardiopulmonares relacionadas à hipertensão pulmonar.

Nosso trabalho encontrou que as doenças do aparelho circulatório foram a causa imediata de óbito mais frequente e a falência ventricular direita foi a causa provável do óbito em pelo menos 7 pacientes. As doenças infecciosas foram a segunda causa imediata mais frequente, com destaque para a COVID-19, responsável por três óbitos, tendo em conta que parte do seguimento do estudo coincidiu com o período da pandemia. Quando avaliadas as causas básicas, a hipertensão pulmonar recebeu o maior número de menções nas declarações de óbito. Apesar do número absoluto pequeno de óbitos, os nossos achados não parecem ser muito diferentes aos de outros centros no mundo. No Brasil, pouco se conhece acerca das causas de morte dos pacientes acompanhados nos centros de referência em hipertensão pulmonar.

1.21 Limitações e pontos fortes

Alguns pontos fortes e limitações do presente estudo devem ser reconhecidos. Como limitações, o CCD diagnóstico não foi realizado em todos os pacientes. Apesar disso, o diagnóstico de HP foi obtido após os resultados de outros métodos diagnósticos e avaliação por médicos experientes em um centro de referência, o que diminui a probabilidade de erro diagnóstico. A inclusão de pacientes incidentes e prevalentes pode introduzir viés de sobrevivência, e superestimar a sobrevida dos prevalentes. Ainda como limitação, a frequência de dados ausentes impediu a estratificação de risco pelo escore clínico proposto em uma parcela significativa da amostra. Por fim, as causas de óbito foram obtidas dos registros de declaração de óbito e, portanto, não puderam ser revisadas.

Como pontos fortes, apesar da amostra pequena, o número de pacientes acompanhados em nosso centro de referência é significativo e comparável a outros centros no mundo; além disso, a perda de seguimento durante o nosso estudo foi pequena. Todos os exames de ecocardiograma do estudo foram realizados por um mesmo examinador, e as imagens

armazenadas permitiram a reavaliação por um segundo ecocardiografista para realização da análise de concordância. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo nacional que identificou as causas de morte e reportou os achados ecocardiográficos, incluindo o strain longitudinal do VD, em pacientes prevalentes e incidentes em um centro de referência em hipertensão pulmonar no nosso país.

CONCLUSÕES

- Nossos pacientes são predominantemente mulheres jovens com HAP do grupo 1. A maioria dos pacientes apresentava CF II e disfunção sistólica do VD no momento da inclusão no estudo.
- Não encontramos diferença significativa entre os casos incidentes e prevalentes em relação às características demográficas, clínicas e ecocardiográficas avaliadas.
- O strain longitudinal da parede livre do VD (valor absoluto) apresentou correlação positiva e moderada com o TAPSE e o índice TAPSE/PsAP; forte com a FAC e S'e correlação muito forte com o strain global do VD.
- A maior proporção dos pacientes avaliados apresentou risco intermediário estimado pela calculadora de risco REVEAL Lite 2 e um subgrupo de pacientes teve sua estimativa de risco aumentada após a integração da calculadora ecocardiográfica REVEAL-Echo.
- As principais causas de óbito foram relacionadas às doenças do aparelho circulatório, seguida das infecciosas, como causa imediata, e à hipertensão pulmonar como causa básica.
- Apesar do predomínio da classe funcional II na nossa amostra, as características ecocardiográficas encontradas sugerem um perfil de maior gravidade, inclusive entre os pacientes incidentes. Estes resultados reforçam a importância do diagnóstico precoce e a necessidade de otimizar a terapia específica de acordo com o perfil de risco individual.

ANEXO I

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Dados demográficos, clínicos e laboratoriais:

1. Nome: _____
2. Número do prontuário: _____
3. Data de nascimento: _____
4. Naturalidade: _____
5. Data do Diagnóstico da HP: _____
6. Data da última consulta: _____
7. Data da realização do ecocardiograma (inclusão no estudo): _____
8. Sexo: () 1 masculino; 2 feminino
9. Cor: () Branca; Parda; Negra
10. Classificação clínica da HP: () 1 Grupo 1; 4 Grupo 4; 5 Grupo 5
11. Etiologia: _____
12. Classe funcional (OMS) na última consulta: () 1 CF I; 2 CF II; 3 CF III; 4 CF IV
13. Síncope durante o seguimento: () 1 Sim; 2 Não
14. Data do primeiro episódio de síncope: _____
15. Internação hospitalar por IC durante o seguimento: () 1 Sim; 2 Não
16. Data da IH: _____
17. Óbito durante o seguimento: () 1 Sim; 2 Não; 3 Não informado (perda de seguimento)
18. Data do óbito: _____
19. Uso de terapia específica para HP: () 1 Monoterapia; 2 Terapia combinada; 99 Sem medicação específica
20. Descrever quais medicações específicas em uso: _____
21. Uso de Diuréticos: () 1 Sim; 2 Não
22. Descrever demais medicações em uso: _____
23. Realizou NT-proBNP: () 1 Sim; 2 Não
24. Descrever o resultado do NT-proBNP: _____
25. Realizou TC6m: () 1 Sim; 2 Não; 99 não informado

26. Descrever o resultado do TC6m: _____
27. Realizou CD: () 1 Sim; 2 Não; 99 não informado
28. Data do CD: _____
29. HAS: () 1 Sim; 2 não; 99 não informado
30. DM: () 1 Sim; 2 não; 99 não informado
31. AVC: () 1 Sim; 2 não; 99 não informado
32. DAC: () 1 Sim; 2 não; 99 não informado
33. HIV: () 1 Sim; 2 não; 99 não informado
34. Neoplasia: () 1 Sim; 2 não; 99 não informado
35. Hipotireoidismo: () 1 Sim; 2 não; 99 não informado
36. DRC: () 1 Sim; 2 não; 99 não informado

Ficha de avaliação ecocardiográfica:

1. Data do exame: _____
2. Peso (Kg)/ Altura (m): _____ ASC: _____
3. FC: _____ bpm () Sinusal () FA

4. Ventrículo esquerdo e aorta:

Ao: _____ mm AE: _____ mm SIV: _____ mm PPVE: _____ mm

VED: _____ mm VES: _____ mm FE: _____ %

Retificação SIV: () Ausente () Sístole () Diástole

Volume AE: _____ mL e _____ (indexado mL/m²)

Função diastólica do VE: () Normal () Grau I () Grau II () Grau III () Grau IV

Velocidade E: _____ ms T. Desaceleração E: _____ ms E/A: _____ E' lat: _____

E' medial: _____ Relação E/e': _____

5. Ventrículo direito e artéria pulmonar:

Dilatação do VD (análise subjetiva): () Não () Leve () Moderada () Importante

Disfunção sistólica do VD (análise subjetiva): () Não () Leve () Moderada () Grave

TSVD Proximal (PLAX): _____ mm (N: 20 – 30 mm)

TSVD Distal: _____ (17 – 27 mm)

Tronco da AP: _____ mm

Diâmetro basal do VD: _____ mm (25 -41 mm)

Diâmetro médio do VD: _____ mm (19 – 35 mm)

Diâmetro longitudinal do VD: _____ mm (< 86 mm)

Área diastólica final: _____ cm² e _____ cm²/m² (H: 5 – 12,5 e M: 4,5 – 11,5 cm²/m²)

Área sistólica final: _____ cm² e _____ cm²/m² (H: 2 – 7,4 e M: 1,6 – 6,4 cm²/ m²)

TAPSE: _____ mm (N ≥ 17 mm)

S': _____ cm/s (N ≥ 9,5 cm/s)

FAC: _____ % (N ≥ 35%)

Strain Global Longitudinal do VD: _____ %

Strain da Parede Livre do VD: _____ %

Strain Segmentar da parede livre: Basal _____ % Médio _____ % Apical _____ %

6. Átrio direito

Área AD: _____ cm² (N < 18 cm²)

Volume AD: _____ mL e _____ mL/m² (H: 25± 7 mL/m² e M: 21± 6 mL/m²)

VCI: () <21 mm () ≥21mm; Variação: () < 50% () ≥50%

7. Válvula Mitral: Anatomia: () Normal () Alterada: _____

Insuficiência mitral: () Ausente () Mínima () Leve () Moderada () Grave

8. Válvula Aórtica e TSVE: Anatomia: () Normal () Alterada _____

Insuficiência aórtica: () Ausente () Mínima () Leve () Moderada () Grave

Diâmetro VSVE: _____ cm (Área VSVE: _____ cm²)

VTI VSVE: _____ cm

DC: _____ L/min IC: _____ L/min/m²

9. Válvula Tricúspide: Anatomia: () Normal () Alterada _____

Insuficiência tricúspide: () Ausente () Mínima () Leve () Moderada () Grave

Velocidade máxima IT: _____ m/s

PsAP: _____ + _____ (Pressão estimada do AD) = _____ mmHg

10. **Válvula Pulmonar e TSVD:** Anatomia: () Normal () Alterada _____

Tempo de aceleração do fluxo da artéria pulmonar: _____ ms

Entalhe mesossistólico: () Sim () Não

VTI TSVD: _____ cm

RVP: _____ uWoods (* RVP= V máx IT / VTI vsvd x 10 + 0,16)

Insuficiência pulmonar: () Ausente () Mínima () Leve () Moderada () Grave

PmAP: _____ + _____ (AD) = _____ mmHg

11. **Presença de shunt intracardíaco:** () Não () Sim: _____

12. **Presença de derrame pericárdico:** () Não () Leve () Moderado () Grave

Cálculo do Escore REVEAL-ECHO

Pontuação de cada parâmetro:

- **Etiologia da HP:** () Doença do tecido conjuntivo = 1 / HAP hereditária = 2 / HAP porto-pulmonar = 3 / Outras etiologias = 0

- **Dilatação do VD:** () Ausente = 0 / Leve = 0 / Moderada = 1 / Grave = 2

- **Disfunção sistólica do VD:** () Ausente = 0 / Leve = 0 / Moderada = 1 / Grave = 2

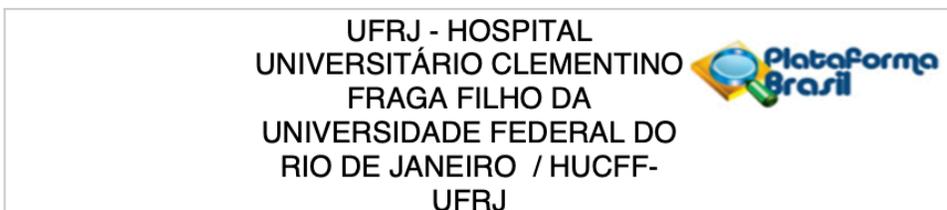
- **Gravidade da IT:** () Ausente ou mínima = 0 / Leve = 0 / Moderada = 1 / Grave = 2

- **Derrame pericárdico:** () Ausente = 0 / Leve = 1 / Moderado = 2 / Grave = 3

Pontuação total = _____ (soma da pontuação de cada parâmetro).

ANEXO II

Parecer do CEP HUCFF/UFRJ



Continuação do Parecer: 5.405.329

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1918578.pdf	23/03/2022 17:36:08		Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	23/03/2022 17:33:29	MAYSA RAMOS VILELA	Aceito
Outros	Carta_CEP_Ressubmissao_projeto.pdf	23/03/2022 17:28:20	MAYSA RAMOS VILELA	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes.docx	23/03/2022 17:23:54	MAYSA RAMOS VILELA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_Infraestrutura_assinada.pdf	23/03/2022 17:16:55	MAYSA RAMOS VILELA	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	23/03/2022 17:15:05	MAYSA RAMOS VILELA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Projeto_HP.docx	23/03/2022 17:13:53	MAYSA RAMOS VILELA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	23/03/2022 17:13:19	MAYSA RAMOS VILELA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinada.pdf	23/03/2022 17:10:53	MAYSA RAMOS VILELA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 12 de Maio de 2022

Assinado por:
Marta Guimarães Cavalcanti
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255, 7º andar, Ala E
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

REFERÊNCIAS

- 1 HUMBERT, M. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). **European Heart Journal**, v. 43, n. 38, p. 3618-3731, 2023. ISSN 0195-668X. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article>
- 2 LEBER, L. et al. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. **Pulmonary circulation**, v. 11, n. 1, 01/07/2021 2021. ISSN 2045-8932. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33456755>.
- 3 CHANG, K. et al. Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Era: Early Insights From the Pulmonary Hypertension Association Registry. **Journal of the American Heart Association**, v. 11, n. 9, 05/03/2022 2022. ISSN 2047-9980. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35475351>.
- 4 TONELLI, A. et al. Causes and circumstances of death in pulmonary arterial hypertension. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 188, n. 3, 08/01/2013 2013. ISSN 1535-4970. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23600433>.
- 5 HARRISON, F. et al. Five-Year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry. **Chest**, v. 148, n. 4, 2015 Oct 2015. ISSN 1931-3543. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26066077>.
- 6 HOEPER, MM. et al. Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. **The European respiratory journal**, v. 59, n. 6, 06/02/2022 2022. ISSN 1399-3003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34675047>.
- 7 HENDRIKS, PM. et al. The evolution of survival of pulmonary arterial hypertension over 15 years. **Pulmonary circulation**, v. 12, n. 4, 10/01/2022 2022. ISSN 2045-8932. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36268054>.
- 8 BENZA, R. et al. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. **Chest**, v. 156, n. 2, 2019 Aug 2019. ISSN 1931-3543. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30772387>.

- 9 BENZA, R. *et al.* Development and Validation of an Abridged Version of the REVEAL 2.0 Risk Score Calculator, REVEAL Lite 2, for Use in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. **Chest**, v. 159, n. 1, 2021 Jan 2021. ISSN 1931-3543. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32882243>.
- 10 EL-KERSH, K. *et al.* Derivation of a Risk Score (REVEAL-ECHO) Based on Echocardiographic Parameters of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. **Chest**, v. 163, n. 5, 2023 May 2023. ISSN 1931-3543. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36634897>.
- 11 NAEIJE, R. Physiology of the Pulmonary Circulation and the Right Heart. **Current Hypertension Reports**, v. 15, n. 6, p. 623-631, 2013-10-06 2013. ISSN 1534-3111. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-013-0396-6>.
- 12 SIMONNEAU, G. *et al.* Clinical classification of pulmonary hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 43, n. 12 Suppl S, 06/16/2004 2004. ISSN 0735-1097. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15194173>.
- 13 SIMONNEAU, G. *et al.* Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. **The European respiratory journal**, v. 53, n. 1, 01/24/2019 2019. ISSN 1399-3003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30545968>.
- 14 GALIÈ, N. *et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. 2015-10-01 2015. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/46/4/903>.
- 15 KOVACS, G. *et al.* Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. 2009-10-01 2009. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/34/4/888>.
- 16 HUMBERT, M. *et al.* Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 43, n. 12 Suppl S, 06/16/2004 2004. ISSN 0735-1097. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15194174>.
- 17 HOEPER, MM. *et al.* Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. **The European respiratory journal**, v. 50, n. 2, 08/03/2017 2017. ISSN 1399-3003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28775047>.
- 18 SITBON, O. *et al.* Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. **Circulation**, v. 111, n. 23, 06/14/2005 2005. ISSN 1524-4539. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939821>

- 19 RICH, S. *et al.* The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. **The New England journal of medicine**, v. 327, n. 2, 07/09/1992 1992. ISSN 0028-4793. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1603139>
- 20 FERNANDES, T. *et al.* Epidemiology and risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **Thrombosis research**, v. 164, 2018 Apr 2018. ISSN 1879-2472. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29338883>.
- 21 FERNANDES, C. *et al.* Brazilian Thoracic Society recommendations for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**, v. 46, n. 4, 06/24/2022 2022. ISSN 1806-3756. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35766678>.
- 22 HOEPER, MM. *et al.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **Circulation**, v. 113, n. 16, 04/25/2006 2006. ISSN 1524-4539. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16636189>.
- 23 HUMBERT, M. *et al.* Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 173, n. 9, 05/01/2006 2006. ISSN 1073-449X. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16456139>.
- 24 HOEPER, MM. *et al.* Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. **International journal of cardiology**, v. 168, n. 2, 09/30/2013 2013. ISSN 1874-1754. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23164592>.
- 25 VALVERDE, AB. *et al.* Pulmonary arterial hypertension in Latin America: epidemiological data from local studies. **BMC pulmonary medicine**, v. 18, n. 1, 06/26/2018 2018. ISSN 1471-2466. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29940945>.
- 26 ALVES, JL. *et al.* Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: results from a registry of incident Brazilian cases. **Chest**, v. 147, n. 2, 2015 Feb 2015. ISSN 1931-3543. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25317567>.
- 27 TALAVERA, M. *et al.* Pulmonary Arterial Hypertension. A Registry at a Reference Centre in Argentina Introduction and objectives. **Revista Americana Med. Respir**, v. 14, n. 2, 2014 Jun 2014. ISSN 144-152. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-734419>.
- 28 LESCANO, A. *et al.* The advanced functional class and the variables of poor prognosis in pulmonary hypertension. **Eur J Heart Fail**. 18:122 2016.

- 29 PERNA, E. *et al.* Epidemiological profile of pulmonary arterial hypertension in Argentina: insights from HINPULSAR registry. **Eur J Heart Fail.** SUPPL 2012.
- 30 ENRÍQUEZ, A. *et al.* Changes long term prognosis of 17 patients with pulmonary artery hypertension. **Revista medica de Chile**, v. 139, n. 3, 2011 Mar 2011. ISSN 0717-6163. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21879164>.
- 31 ZAGOLIN, M. *et al.* Caracterización clínica, funcional y hemodinámica de la población con hipertensión pulmonar arterial evaluada en el Instituto Nacional del Tórax. **Revista médica de Chile**, v. 134, n. 5, p. 589-595, 05/2006 2006. ISSN 0034-9887. Disponível em: <http://www.scielo.cl/scielo>
- 32 ENDE-VERHAAR YM. *et al.* Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. **The European respiratory journal**, v. 49, n. 2, 02/23/2017 2017. ISSN 1399-3003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28232411>.
- 33 PEPKE-ZABA, J. *et al.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. **Circulation**, v. 124, n. 18, 11/01/2011 2011. ISSN 1524-4539. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969018>.
- 34 BENZA, RL. *et al.* An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. **Chest**, v. 142, n. 2, 2012 Aug 2012. ISSN 1931-3543. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22281797>.
- 35 FROST, A. *et al.* Diagnosis of pulmonary hypertension. **The European respiratory journal**, v. 53, n. 1, 01/24/2019 2019. ISSN 1399-3003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30545972>.
- 36 TAKAHAMA, H. *et al.* Unraveling the RV Ejection Doppler Envelope: Insight Into Pulmonary Artery Hemodynamics and Disease Severity. **JACC. Cardiovascular imaging**, v. 10, n. 10 Pt B, 2017 Oct 2017. ISSN 1876-7591. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28412426>.
- 37 STRANGE, G. *et al.* Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: The delay study. **Pulmonary circulation**, v. 3, n. 1, 2013 Jan 2013. ISSN 2045-8932. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23662179>.
- 38 BANDEIRA, M. *et al.* Análise do perfil clínico-epidemiológico e ecocardiográfico de 103 pacientes portadores de hipertensão pulmonar dos grupos 1, 4 e 5 acompanhados em um centro de referência. 2013. 72 (Título de mestre em cardiologia). Instituto do coração Edson Saad, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, <http://www.poscardio.ufrj.br/index>.

- 39 GALIÈ, N. *et al.* Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. **Circulation**, v. 117, n. 23, 06/10/2008 2008. ISSN 1524-4539. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506008>.
- 40 RUBIN, L. *et al.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. **The New England journal of medicine**, v. 346, n. 12, 03/21/2002 2002. ISSN 1533-4406. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11907289>.
- 41 PULIDO, T. *et al.* Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. **The New England journal of medicine**, v. 369, n. 9, 08/29/2013 2013. ISSN 1533-4406. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23984728>.
- 42 GALIÈ, N. *et al.* Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. **The New England journal of medicine**, v. 353, n. 20, 11/17/2005 2005. ISSN 1533-4406. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16291984>.
- 43 GHOFRANI, H. *et al.* Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. **The New England journal of medicine**, v. 369, n. 4, 07/25/2013 2013. ISSN 1533-4406. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23883378>.
- 44 SIMONNEAU, G. *et al.* Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 165, n. 6, 03/15/2002 2002. ISSN 1073-449X. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11897647>.
- 45 SITBON, O. *et al.* Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. **The New England journal of medicine**, v. 373, n. 26, 12/24/2015 2015. ISSN 1533-4406. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26699168>.
- 46 PITRE, T. *et al.* Medications for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a systematic review and network meta-analysis. **European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society**, v. 31, n. 165, 08/10/2022 2022. ISSN 1600-0617. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35948391>.
- 47 GHOFRANI, H. *et al.* Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **The New England journal of medicine**, v. 369, n. 4, 07/25/2013 2013. ISSN 1533-4406. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23883377>.
- 48 TANABE, N. *et al.* Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review. **Respiratory investigation**, v. 56, n. 4,

- 2018 Jul 2018. ISSN 2212-5353. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30008295>.
- 49 KYLHAMMAR, D. *et al.* A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. **European heart journal**, v. 39, n. 47, 12/14/2018 2018. ISSN 1522-9645. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28575277>.
- 50 BOUCLY, A. *et al.* Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. **The European respiratory journal**, v. 50, n. 2, 08/03/2017 2017. ISSN 1399-3003. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28775050>.
- 51 D'ALONSO, G. *et al.* Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. **Annals of internal medicine**, v. 115, n. 5, 09/01/1991 1991. ISSN 0003-4819. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1863023>.
- 52 HURDMAN, J. *et al.* ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. **The European respiratory journal**, v. 39, n. 4, 2012 Apr 2012. ISSN 1399-3003. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885399>.
- 53 HUMBERT, M. *et al.* Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **The European respiratory journal**, v. 53, n. 6, 06/05/2019 2019. ISSN 1399-3003. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30923187>.
- 54 NOORDEGRAAF, A. *et al.* Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. **The European respiratory journal**, v. 53, n. 1, 01/24/2019 2019. ISSN 1399-3003. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30545976>.
- 55 BOGAARD, H. *et al.* The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. **Chest**, v. 135, n. 3, 2009 Mar 2009. ISSN 1931-3543. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19265089>.
- 56 RAKO, Z. *et al.* Adaptive versus maladaptive right ventricular remodelling. **ESC heart failure**, 11/23/2022 2022. ISSN 2055-5822. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36419369>.
- 57 SANZ, J. *et al.* Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 73, n. 12, 04/02/2019 2019. ISSN 1558-3597. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30922478>.

- 58 LANG, R. *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. **Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography**, v. 28, n. 1, 2015 Jan 2015. ISSN 1097-6795. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559473>.
- 59 RUDSKI, L. *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. **Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography**, v. 23, n. 7, 2010 Jul 2010. ISSN 1097-6795. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620859>.
- 60 GRAPSA, J. *et al.* Echocardiographic and Hemodynamic Predictors of Survival in Precapillary Pulmonary Hypertension: Seven-Year Follow-Up. **Circulation. Cardiovascular imaging**, v. 8, n. 6, 2015 Jun 2015. ISSN 1942-0080. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26063743>.
- 61 FENSTAD, E. *et al.* Pericardial effusions in pulmonary arterial hypertension: characteristics, prognosis, and role of drainage. **Chest**, v. 144, n. 5, 2013 Nov 2013. ISSN 1931-3543. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23949692>
- 62 CHEN, L. *et al.* The prognostic significance of tricuspid valve regurgitation in pulmonary arterial hypertension. **The clinical respiratory journal**, v. 12, n. 4, 2018 Apr 2018. ISSN 1752-699X. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28905517>.
- 63 NICKEL, N. *et al.* The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. **The European respiratory journal**, v. 39, n. 3, 2012 Mar 2012. ISSN 1399-3003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885392>.
- 64 ZAIDI, A. *et al.* Echocardiographic assessment of the right heart in adults: a practical guideline from the British Society of Echocardiography. **Echo research and practice**, v. 7, n. 1, 02/27/2020 2020. ISSN 2055-0464. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105053>.
- 65 PENNELL, D. *et al.* Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. **European heart journal**, v. 25, n. 21, 2004 Nov 2004. ISSN 0195-668X. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15522474>.
- 66 ALABED, S. *et al.* Cardiac-MRI Predicts Clinical Worsening and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. **JACC**.

- Cardiovascular imaging**, v. 14, n. 5, 2021 May 2021. ISSN 1876-7591. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33008758>
- 67 FORFIA, P. *et al.* Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 174, n. 9, 11/01/2006 2006. ISSN 1073-449X. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16888289>.
- 68 LEE, J. *et al.* Comparison of tricuspid annular plane systolic excursion with fractional area change for the evaluation of right ventricular systolic function: a meta-analysis. **Open heart**, v. 5, n. 1, 01/20/2018 2018. ISSN 2053-3624. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29387425>.
- 69 TELLO, K. *et al.* Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. **International journal of cardiology**, v. 266, 09/01/2018 2018. ISSN 1874-1754. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29887454>.
- 70 TELLO, K. *et al.* Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. **Circulation. Cardiovascular imaging**, v. 12, n. 9, 2019 Sep 2019. ISSN 1942-0080. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31500448>.
- 71 BADANO, L. *et al.* Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. **European heart journal. Cardiovascular Imaging**, v. 19, n. 6, 06/01/2018 2018. ISSN 2047-2412. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29596561>.
- 72 LONGOBARDO, L. *et al.* Role of Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography Strain in the Assessment of Right Ventricular Systolic Function and Comparison with Conventional Parameters. **Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography**, v. 30, n. 10, 2017 Oct 2017. ISSN 1097-6795. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28803684>.
- 73 MURARU, D. *et al.* Right ventricular longitudinal strain in the clinical routine: a state-of-the-art review. **European heart journal. Cardiovascular Imaging**, v. 23, n. 7, 06/21/2022 2022. ISSN 2047-2412. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35147667>.
- 74 ADDETIA, K. *et al.* Two-Dimensional Echocardiographic Right Ventricular Size and Systolic Function Measurements Stratified by Sex, Age, and Ethnicity: Results of the World Alliance of Societies of Echocardiography Study. **Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of**

Echocardiography, v. 34, n. 11, 2021 Nov 2021. ISSN 1097-6795. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34274451>.

- 75 LU, KJ. *et al.* Right ventricular global longitudinal strain is an independent predictor of right ventricular function: a multimodality study of cardiac magnetic resonance imaging, real time three-dimensional echocardiography and speckle tracking echocardiography. **Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)**, v. 32, n. 6, 2015 Jun 2015. ISSN 1540-8175. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25287078>.
- 76 MOTOJI, Y. *et al.* Efficacy of right ventricular free-wall longitudinal speckle-tracking strain for predicting long-term outcome in patients with pulmonary hypertension. **Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society**, v. 77, n. 3, 2013 2013. ISSN 1347-4820. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23220860>.
- 77 MUKHERJEE, M. *et al.* Unique Abnormalities in Right Ventricular Longitudinal Strain in Systemic Sclerosis Patients. **Circulation. Cardiovascular imaging**, v. 9, n. 6, 2016 Jun 2016. ISSN 1942-0080. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27266598>.
- 78 PRIHADI, E. *et al.* Prognostic Implications of Right Ventricular Free Wall Longitudinal Strain in Patients With Significant Functional Tricuspid Regurgitation. **Circulation. Cardiovascular imaging**, v. 12, n. 3, 2019 Mar 2019. ISSN 1942-0080. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30879327>.
- 79 LI, Y. *et al.* Prognostic Value of Right Ventricular Two-Dimensional and Three-Dimensional Speckle-Tracking Strain in Pulmonary Arterial Hypertension: Superiority of Longitudinal Strain over Circumferential and Radial Strain. **Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography**, v. 33, n. 8, 2020 Aug 2020. ISSN 1097-6795. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32532643>
- 80 SHUKLA, M. *et al.* Prognostic Value of Right Ventricular Strain Using Speckle-Tracking Echocardiography in Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. **The Canadian journal of cardiology**, v. 34, n. 8, 2018 Aug 2018. ISSN 1916-7075. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30056845>
- 81 SPILIMBERGO, F. *et al.* Risk assessment validation in patients with pulmonary arterial hypertension: Data from a Southern Brazil registry (RESPHIRAR study). **Pulmonary circulation**, v. 13, n. 1, 01/01/2023 2023. ISSN 2045-8932. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36968814>.
- 82 MACHADO, C. *et al.* Frequência etiológica da hipertensão pulmonar em ambulatório de referência na Bahia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, p. 679-686, 2009.

ISSN 1678-4170. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/abc/a/F99BCLdvFLTPWcnkqdKLLtt/?lang=pt&format=pdf>.

- 83 FOUNDATION, N. K. **CKD-EPI Creatinine Equation (2021)** 2021.
- 84 BOUCLY, A. *et al.* External validation of a refined four-stratum risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. **The European respiratory journal**, v. 59, n. 6, 06/30/2022 2022. ISSN 1399-3003. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34737227>
- 85 KYLHAMMAR, D. *et al.* Predicting mortality during long-term follow-up in pulmonary arterial hypertension. **ERJ open research**, v. 7, n. 2, 05/31/2021 2021. ISSN 2312-0541. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34084789>.
- 86 KANE, G. *et al.* Integration of clinical and hemodynamic parameters in the prediction of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. **Chest**, v. 139, n. 6, 2011 Jun 2011. ISSN 1931-3543. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21071530>.
- 87 BADANO, L. *et al.* How to do right ventricular strain. **European heart journal. Cardiovascular Imaging**, v. 21, n. 8, 08/01/2020 2020. ISSN 2047-2412. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32504092>.
- 88 CHAMBERLAIN, R. *et al.* The Learning Curve for Competency in Right Ventricular Longitudinal Strain Analysis - **Journal of the American Society of Echocardiography**. 2020. Disponível em: [https://onlinejase.com/article/S0894-7317\(19\)31208-8/fulltext](https://onlinejase.com/article/S0894-7317(19)31208-8/fulltext).
- 89 VAN KESSEL, M. *et al.* Prognostic value of right ventricular free wall strain in pulmonary hypertension patients with pseudo-normalized tricuspid annular plane systolic excursion values. **The international journal of cardiovascular imaging**, v. 32, n. 6, 2016 Jun 2016. ISSN 1875-8312. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26931558>.
- 90 BATAL, O. *et al.* Prognostic Value of Pericardial Effusion on Serial Echocardiograms in Pulmonary Arterial Hypertension. **Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)**, v. 32, n. 10, 2015 Oct 2015. ISSN 1540-8175. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25682779>.
- 91 SIMONS, J. *et al.* Assessment of Risk of Disease Progression in Pulmonary Arterial Hypertension: Insights from an International Survey of Clinical Practice. **Advances in therapy**, v. 36, n. 9, 2019 Sep 2019. ISSN 1865-8652. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31313097>.
- 92 GALIÈ, N. *et al.* Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. **New England Journal of Medicine**. 2015-08-27 2015

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413687>. Disponível em:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1413687>.

- ⁹³ HUMBERT, M. *et al.* Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. **The European respiratory journal**, v. 36, n. 3, 2010 Sep 2010. ISSN 1399-3003. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20562126>.
- ⁹⁴ MILLER, D. *et al.* Survivor bias and risk assessment. **The European respiratory journal**, v. 40, n. 3, 2012 Sep 2012. ISSN 1399-3003. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22941543>.