

CARLOS VIANA POYARES JARDIM

Avaliação da distensibilidade da artéria pulmonar através da ressonância magnética e sua relação com a resposta ao teste agudo com vasodilatador em pacientes com hipertensão arterial pulmonar

Tese apresentada ao Departamento de Cardio-Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Pneumologia
Orientador: Dr. Rogério de Souza

São Paulo
2005

Dedicatória

***Este trabalho é dedicado aos pacientes,
seus familiares e amigos***

Agradecimentos

À Disciplina de Pneumologia, na figura do Prof. Dr. Francisco Vargas, pelas oportunidades dadas para o desenvolvimento deste e de outros trabalhos.

À equipe de trabalho da Disciplina de Pneumologia, secretárias e funcionários que ajudam a manter a máquina girando.

À equipe do Centro de Diagnósticos Fleury, especialmente na figura do Dr Dany Jasinowodolinski, pela ajuda incondicional nas muitas vezes em que os procurei em momentos inesperados ou impróprios, sempre com boa vontade.

Ao Dr. Carlos Eduardo Rochitte pelas horas dedicadas a este trabalho e pelo conhecimento compartilhado durante a realização do protocolo. Sem o Rochitte, este estudo não poderia ter sido realizado.

Ao Prof. Dr. Mario Terra Filho que, em meu primeiro dia como residente da Pneumologia, apresentou-me ao instigante estudo da circulação pulmonar.

À equipe dos protocolos clínicos (Kátia, Luciana, Adriana, Dr.Caio, Dr. Mateo, Dr. Marcos, Dr. Rafael e Prof. Alberto), por toda a ajuda ao longo da realização do trabalho.

À equipe da Unidade de Terapia Intensiva Respiratória do Hospital das Clínicas: auxiliares, técnicos, equipe de enfermagem, médicos residentes, assistentes e JJ Interprises (Jana & Ju), que muito me ajudaram e ensinaram durante os exames do protocolo.

Aos colegas da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Sírío Libanês, pelo apoio, pelas trocas de plantão e pelo conhecimento compartilhado. Agradeço especialmente ao Dr. Guilherme Schettino, pelas sugestões para o aprimoramento do trabalho, pela compreensão da minha eventual ausência e pelo estímulo durante o processo.

A todos os colegas da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital do Câncer A.C. Camargo – além das trocas de plantão, das sugestões, da torcida, do exemplo como médicos e seres humanos, não tenho palavras para agradecer pelo convívio diário (ou seria noturno?); gostaria de registrar seus nomes: Ju, Edu Meyer, Américo, Zé Mauro, Eudóxia, Nara, Duda, Marcão, Sérgio, Vasco, Lúcio, Laerte, Maurão, Val, Pedro, Edu Leite e Daniel. Muito obrigado!

À Doc! Durante a residência, tive o privilégio do contato diário com a Dra. Teresa. Agradeço pela disposição para o trabalho interminável que a senhora abraçou que é formar, ano após ano, desde bem cedo (literalmente), gerações de pneumologistas.

Ao Gegê, pelas sugestões para aperfeiçoamento do nosso trabalho.

Ao Edu Meyer. Além da ajuda no AC, muito ajudou com as provas de função pulmonar, deixando-me mais livre para o trabalho. Seus conselhos sempre foram muito providenciais e seu estímulo, incessante. É um grande prazer trabalhar e conviver com o Edu. Quem diria que sua profecia de Atlanta se realizaria?

Aos que, sem saber, contribuíram para que as perguntas ficassem um pouco mais claras e, a busca das respostas, um pouco menos difícil: Ronaldo Kairalla e Carmen Valente.

Aos meus colegas de residência; sem a ajuda do Bauru, Druris, Edu Leite, Fred e Ricardão, este trabalho não teria começado. Sem a ajuda dos três primeiros, não teria terminado. Obrigado pelas pedaladas (bem esporádicas), as ajudas em cima da hora e pelas muitas risadas em conjunto.

Ao João Marcos, que é, talvez sem saber, um exemplo para todos na Pneumo – agradeço pelas sugestões em assuntos diversos e pela amizade; é um grande privilégio conviver com o João.

Ao Prof. Carlos Carvalho; o primeiro contato com o Carlos, no R1, é emblemático. Como pode “o” Carlos, sentar todo dia na poltrona verde, às 07h30min (há mais de 20 anos), ouvir dia após dia uma série interminável de besteiras, loucuras e, às vezes, alguma coisa interessante? Seu grande exemplo é esse: valorizar aquela coisa interessante que alguém soltou (talvez sem consciência) e transformá-la em uma oportunidade de aprendizado. Agradeço pelo apoio, o tempo todo, nas minhas mais diversas empreitadas. Tenho certeza que está cumprindo, com folga, a sua missão.

E o que falar do Rogério? Agradecer não seria suficiente. O Rogério tem uma grande capacidade de abrir estradas e portas (na tradição da Pneumo), tem um grande coração e é muito generoso nas oportunidades. Conheci o Rogério nos 5 minutos do primeiro tempo da residência de Pneumo e, agora, parece que jogamos juntos desde o campeonato do IV Centenário. Além de orientador (por último), tornou-se um grande amigo, um irmão mais velho. Basta dizer que das minhas conquistas, participou de todas – mas, o mais importante, é que quando as coisas não foram bem, ele não fugiu. Obrigado, Souza!

Agradeço a Deus por minha família e meus amigos (muitos já foram citados antes). Como agradecer (e desde qual ponto) àqueles com quem tenho o privilégio de dividir a vida? Cury, Ana, Alê Petnys, Bonilha, Schmerling, Aldo... Não conseguiria escrever todos os seus nomes aqui. Como agradecer à Fê, exemplo de vida? Como poderia agradecer o apoio, atenção e carinho dos meus tios e padrinhos, Elza e Zeca?

É impossível deixar de agradecer aos amigos e familiares que há muito me acompanham, aos que me acompanham há menos tempo e àqueles a quem eu insisto em não largar do pé.

Por fim, é impossível agradecer de maneira adequada o amor, exemplo e esforço de meus pais, Dodora e Evandro – se fiz alguma coisa, foi por causa de vocês.

Sem dúvida, tenho muita sorte.

Sumário

LISTA DE SIGLAS, LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS, LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

INTRODUÇÃO.....	01
Circulação Pulmonar.....	02
Hipertensão Pulmonar.....	05
Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática.....	08
Avaliação Hemodinâmica da Circulação Pulmonar	11
OBJETIVOS.....	17
CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	19
Termo de consentimento livre e esclarecido.....	20
População de estudo.....	20
Avaliação Hemodinâmica.....	20
Teste Agudo com Vasodilatador.....	22
Ressonância Magnética.....	22
Análise Estatística.....	29
RESULTADOS.....	30
DISCUSSÃO.....	51
CONCLUSÕES.....	59
REFERÊNCIAS.....	61

LISTA DE SIGLAS

PAD	Pressão de átrio direito
VD	Ventrículo direito
AP	Artéria pulmonar
CAP	Cateter de artéria pulmonar
DC	Débito cardíaco
IC	Índice cardíaco
RM	Ressonância magnética
HP	Hipertensão pulmonar
OMS	Organização Mundial da Saúde
RVP	Resistência vascular pulmonar
RVPi	RVP indexada
NO	Óxido nítrico
PAPM	Pressão de artéria pulmonar média
DAP	Distensibilidade de artéria pulmonar
VE	Ventrículo esquerdo

LISTA DE SÍMBOLOS

mmHg	milímetros de mercúrio
mL	mililitros
ppm	partes por milhão
T	tesla
m²	metro quadrado
mm²	milímetro quadrado
mm	milímetro
cm	centímetro
din	dina
s	segundo
L	litro
min	minuto
g	grama

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Imagem de corte transversal de artéria pulmonar (sístole)...	25
Figura 2: Imagem de corte transversal de artéria pulmonar (diástole).	26
Figura 3: Imagem do eixo curto do coração com VD e VE.....	27
Figura 4: Imagem de corte transversal da aorta.....	28
Figura 5: Gráfico de variação de IC pré e pós NO.....	35
Figura 6: Gráfico de variação de PAPm pré e pós NO.....	36
Figura 7: Gráfico de variação de RVPi pré e pós NO.....	37
Figura 8: Gráfico de correlação IC-RM e IC-CAP.....	39
Figura 9: Gráfico de análise de Blend-Altman para IC-RM e IC-CAP.....	40
Figura 10: Gráfico indicando diferenças da distensibilidade da artéria pulmonar (DAP) em respondedores e não respondedores.....	41
Figura 11: Curva ROC – DAP.....	42
Figura 12: Gráfico de correlação entre PAD e FEVD.....	46
Figura 13: Gráfico de correlação entre FEVE e FEVD.....	47
Figura 14: Gráfico de correlação entre massa VD/massa VE e DAP.....	48
Figura 15: Gráfico de correlação entre variação da PAPM e DAP.....	49
Figura 16: Gráfico de correlação entre PAPM e DAP.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação da Hipertensão Pulmonar (OMS).07

Tabela 2: Dados clínicos e hemodinâmicos basais (RM).....32

Tabela 3: Características hemodinâmicas dos pacientes de acordo com a resposta aguda ao óxido nítrico.....34

Tabela 4: Dados funcionais obtidos por RM45

RESUMO

Jardim, C. *Avaliação da distensibilidade da artéria pulmonar através da ressonância magnética e sua relação com a resposta ao teste agudo com vasodilatador em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (tese)*. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2005

A hipertensão arterial pulmonar idiopática é uma doença que acomete os vasos arteriais pulmonares, determinando o aumento da resistência vascular pulmonar e, conseqüentemente, sobrecarga do ventrículo direito levando à deterioração hemodinâmica. Para adequada avaliação dos pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar idiopática é necessária a realização do cateterismo de artéria pulmonar para obtenção de dados hemodinâmicos que têm implicações diagnósticas, prognósticas e terapêuticas. A avaliação da responsividade ao teste agudo com vasodilatador, realizada durante o cateterismo da artéria pulmonar, tem como objetivo identificar pacientes elegíveis para tratamento com bloqueadores de canais de cálcio e se correlaciona com o grau de comprometimento hemodinâmico desta população. Existe uma busca por índices de avaliação que possam ser obtidos por métodos não-invasivos que se correlacionem com os dados do cateterismo de artéria pulmonar. Neste trabalho, avaliamos a relação entre a distensibilidade da artéria pulmonar, avaliada pela ressonância magnética, e o fato dos pacientes serem ou não respondedores ao teste agudo com vasodilatador. Foram avaliados 19 pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática que não estavam sob qualquer tratamento para a doença. Após a realização do cateterismo de artéria pulmonar e do teste agudo com vasodilatador, realizava-se a ressonância magnética (no máximo 48 horas após o estudo invasivo). Durante o protocolo de realização do exame, foram obtidas imagens da artéria pulmonar, artéria interlobar descendente esquerda, aorta, ventrículo direito e ventrículo esquerdo. Demonstrou-se que pacientes respondedores e não respondedores apresentaram diferenças de distensibilidade de artéria pulmonar estatisticamente significativas. Após a análise dos dados por uma

curva ROC, a distensibilidade de 10% distinguiu a população de respondedores de não-respondedores com 100% de sensibilidade e 56% de especificidade.

Descritores: hipertensão arterial pulmonar, imagem por ressonância magnética, fenômenos hemodinâmicos, circulação pulmonar, artéria pulmonar.

SUMMARY

Jardim, C. *Pulmonary artery distensibility assessed by magnetic resonance and its relation to acute vasodilator test response in pulmonary hypertension patients* (thesis). São Paulo: "Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo", 2005.

Pulmonary arterial hypertension is a disease of the small vessels in which there is substantial increase in pulmonary vascular resistance, leading to right ventricle failure. Assessment of pulmonary hypertension patients requires an invasive approach because hemodynamic data have diagnostic, therapeutic and prognostic values. Evaluation of responsiveness to acute vasodilator test is necessary for screening eligible patients for calcium channel blocker therapy and is related to hemodynamic status in this population. There is a great effort to find non-invasive surrogate response markers for the acute vasodilator test. In this study, we investigated the relationships between pulmonary artery distensibility (assessed by magnetic resonance imaging) and response to acute vasodilator testing. 19 patients with diagnosed idiopathic pulmonary arterial hypertension without any specific treatment were evaluated. After right heart catheterization (maximum 48 hours), patients underwent cardiac magnetic resonance imaging. During the study protocol, performed without supplemental NO, images from pulmonary artery, aorta, left and right ventricles were acquired. After analysis, responders and non-responders have shown statistically significant differences regarding pulmonary artery distensibility. A ROC curve analysis has shown that 10% distensibility was able to distinguish responders from non-responders with 100% sensitivity and 56% specificity.

Keywords: pulmonary hypertension, magnetic resonance imaging, hemodynamic effects, pulmonary circulation, pulmonary artery.

Introdução

Circulação Pulmonar

Após diversos séculos de especulações e hipóteses sobre a existência e funcionamento da circulação pulmonar, no século XVI, Michel de Servet (1511-1553), espanhol de Aragão, recebeu o crédito pela descoberta da circulação pulmonar. Em sua obra intitulada “A restauração da Cristianidade” expressa que *“a comunicação não é feita através da parede média do coração como habitualmente pensado: mas, sim, por um arranjo extremamente engenhoso em que o sangue é impulsionado por um longo caminho através dos pulmões;... e (o sangue) é derramado da artéria pulmonar na veia pulmonar, onde o sangue é misturado com o ar inspirado”*. Nos séculos seguintes, contribuições marcantes de cientistas como Malpighi, Robert Hooke, Adolph Fick e Antoine Lavoisier exploraram as relações entre ar e sangue nos pulmões, contribuindo decisivamente para a compreensão da fisiologia da circulação pulmonar(1).

Em 1852, Beutner, assistente do professor de fisiologia de Leipzig Carl Ludwig, realizou a primeira medida de pressão de artéria pulmonar em gatos, encontrando um valor médio de 17,5 mmHg, 13% do valor da circulação sistêmica(1).

Werner Forssmann (1904-1979) realizou a primeira medida da saturação venosa mista, introduzindo um cateter em si mesmo através da veia braquial, e, com o auxílio da fluoroscopia, progrediu o cateter até o átrio direito. Posteriormente, nos anos de 1940, no *Bellevue Hospital* em Nova Iorque, André Cournand (1895-1988) e Dickinson Richards (1895-1973)

desenvolveram o cateterismo da artéria pulmonar, realizando medidas de pressão de átrio direito (PAD), ventrículo direito (VD), artéria pulmonar (AP) e átrio esquerdo (por punção trans-septal). Em 1956, os três foram laureados com o Prêmio Nobel de Medicina ou Fisiologia pela contribuição decisiva para caracterização da circulação pulmonar(2).

Finalmente, na segunda metade do século XX, diversas técnicas foram desenvolvidas para avaliação invasiva da circulação pulmonar, como o cateter de artéria pulmonar (CAP) que usa o princípio da termodiluição para cálculo do débito cardíaco (DC). Entretanto, manteve-se a busca incessante para que fossem desenvolvidos métodos não-invasivos que pudessem auxiliar o estudo da circulação pulmonar em indivíduos sadios e doentes. Na segunda metade do século XX, a tomografia computadorizada desenvolvida por Hounsfield (Prêmio Nobel em 1979) e a ressonância magnética (RM) surgiram como ferramentas importantes para, em um primeiro momento, fornecerem dados anatômicos e, mais recentemente, dados funcionais sobre um sistema circulatório tão peculiar como o pulmonar (3,4).

A circulação pulmonar é constituída por uma rede arterial, capilar e venosa, funcionando como três compartimentos em série (5,6). Existem vários modelos propostos para sua distribuição que, em geral, contemplam o fato de haver dicotomização (convergente ou divergente) e um padrão de divisão fractal. Assim, sua estrutura é repetida diversas vezes na medida em que os vasos vão se tornando cada vez menores, formando um sistema de vasos comunicantes (7,8).

Os ramos arteriais pulmonares normais são estruturas complacentes, com poucos feixes de fibras musculares, o que confere a esse território vascular a capacidade de acomodar elevados fluxos com baixas pressões (elevada complacência e baixa resistência) (5,9).

As artérias pulmonares podem ser divididas, em termos estruturais, da seguinte maneira:

Artérias elásticas: são as artérias de maior calibre e apresentam camadas adventícia, muscular e íntima.

Artérias musculares: estas artérias menores apresentam uma camada muscular mais espessa em relação ao seu diâmetro externo máximo (2 a 5%).

Artérias parcialmente muscularizadas: o arranjo em espiral da musculatura lisa faz com que a cobertura muscular seja incompleta.

Artérias não muscularizadas: não apresentam lâmina elástica. A célula muscular lisa é substituída por um pericito cuja membrana basal se funde o endotélio que recobre a luz do vaso. Estes pericitos podem, a depender do estímulo, se diferenciar em células musculares lisas, quando há o fenômeno de remodelamento (1,10).

A alteração deste equilíbrio ou destas estruturas pode levar à diminuição da complacência ou ao aumento da resistência, que causam elevação do regime pressórico na circulação pulmonar causando a hipertensão pulmonar.

Hipertensão Pulmonar

A hipertensão pulmonar (HP) é uma manifestação de várias doenças que acometem tanto o sistema cardiovascular, quanto o sistema respiratório. Define-se como HP a presença de pressão média de artéria pulmonar (PAPM) ≥ 25 mmHg no repouso ou ≥ 30 mmHg durante o esforço (11). De forma geral, a investigação da hipertensão pulmonar sempre visou à diferenciação entre os quadros de etiologias conhecidas, tratáveis ou não, e aqueles nos quais relações causais não eram identificadas. Dessa maneira, classificava-se a hipertensão pulmonar em idiopática e secundária (ou com causa conhecida). Com o passar do tempo, várias situações clínicas que predispunham ou cursavam com hipertensão pulmonar foram identificadas, o que fez com que o diagnóstico de hipertensão pulmonar idiopática fosse se tornando cada vez mais um diagnóstico de exclusão. O desenvolvimento de novas técnicas de biologia molecular, assim como um melhor entendimento da fisiopatologia da hipertensão pulmonar, provavelmente identificarão novas causas e ainda menos pacientes terão o diagnóstico de hipertensão pulmonar arterial idiopática.

É em virtude dessa falha na capacidade de classificação clínica/etiológica da HP que, em 2003, a Organização Mundial de Saúde (OMS) adotou uma nova classificação para os quadros de hipertensão pulmonar que se pauta, basicamente, no sítio ou mecanismo fisiopatológico envolvido com o achado de HP (12). Essa nova classificação pode ser visualizada na Tabela 1.

Tabela 1 – Classificação da Hipertensão Pulmonar – OMS

- 1- Hipertensão Arterial Pulmonar
 - 1.1- Idiopática
 - 1.2- Familiar
 - 1.3- Associada a:
 - 1.3-1. Doenças vasculares do colágeno
 - 1.3-2. *Shunts* sistêmico-pulmonares congênitos
 - 1.3-3. Hipertensão portal
 - 1.3-4. Infecção pelo HIV
 - 1.3-5. Drogas/toxinas
 - 1.3-6. Outras (tireoidopatias, telangectasia familiar hereditária, hemoglobinopatias, doença de Gaucher, doenças mieloproliferativas, esplenectomia)
 - 1.4- Associada a acometimento capilar/venoso significativo
 - 1.4-1. Doença pulmonar veno-oclusiva
 - 1.4-2. Hemangiomatose capilar pulmonar
 - 1.5- Hipertensão persistente do recém-nascido
 - 2- Hipertensão Venosa Pulmonar
 - 2.1- Cardiopatia de câmaras esquerdas
 - 2.2- Valvopatias à esquerda
 - 3- Hipertensão pulmonar associada a pneumopatias e/ou hipoxemia
 - 3.1- DPOC
 - 3.2- Pneumopatia Intersticial
 - 3.3- Doenças respiratórias relacionadas ao sono
 - 3.4- Hipoventilação alveolar
 - 3.5- Exposição crônica a altas altitudes
 - 3.6- Anormalidades do desenvolvimento
 - 4- Hipertensão pulmonar devido a doença embólica e/ou trombótica crônica
 - 4.1- Obstrução tromboembólica das artérias pulmonares proximais
 - 4.2- Obstrução das artérias pulmonares distais
 - 4.3- Embolia pulmonar não-trombótica (tumor, parasitas, material estranho)
 - 5- Miscelânea
Sarcoidose, histiocitose X, linfangioleiomiomatose, compressão dos vasos pulmonares (adenopatia, tumor, mediastinite fibrosante)
-

Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática

A hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) é uma doença rara, de etiologia desconhecida e apresenta uma incidência anual estimada de 1 a 2 casos por milhão, na população ocidental. Entretanto, pessoas expostas a fatores de risco, tais como o uso de anorexígenos, podem apresentar incidência de até 25-50 casos por milhão/ano (13).

A maioria dos casos é de ocorrência esporádica, contudo, em 6 a 10% dos casos tem-se descrito ocorrência familiar da doença relacionada a mutações no gene BMPRII. É mais comum em mulheres (razão de aproximadamente 2:1), com idade média de diagnóstico em torno de 30-35 anos (14).

O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico é de aproximadamente 18 meses, o que faz com que o tratamento seja iniciado em fases mais tardias da doença. Espera-se que nos próximos anos, com o avanço das pesquisas genéticas, possam ser realizados exames de rastreamento, principalmente nas populações de maior risco de desenvolvimento da doença, como pacientes portadores de esclerose sistêmica ou ainda pacientes com história de uso de anorexígenos (15).

O prognóstico da HAPI sem tratamento é reservado, estimando-se a sobrevida média em 2,8 anos, embora os novos tratamentos disponíveis tenham mudado de forma sensível esse quadro (16-22). Os mecanismos mais amplamente aceitos na patogênese da hipertensão pulmonar idiopática sugerem que esta seja uma doença de indivíduos predispostos nos quais inúmeros estímulos podem desencadear o desenvolvimento da arteriopatia pulmonar, através de três principais mecanismos: vasoconstrição, trombose *in situ* e remodelamento vascular (13,23).

Alguns achados característicos desses pacientes parecem contribuir para o entendimento da fisiopatologia da doença:

- a) o tônus vascular está aumentado na HAPI (24);
- b) há um decréscimo na taxa de metabólitos vasodilatadores (prostaciclina) e um incremento na taxa de metabólitos vasoconstritores (tromboxane e endotelina) (25,26);
- c) observa-se alteração na função e expressão dos canais de potássio voltagem-dependente nas células musculares lisas (27).

Todos estes fatores em conjunto podem iniciar e manter a vasoconstrição arterial (13).

A trombose *in situ* também é quase universalmente presente. Fatores que colaboram para sua instalação, observados nestes doentes são: atividade plaquetária aumentada; níveis elevados de serotonina, inibidor do ativador do plasminogênio e fibrinopeptídeo; redução dos níveis de trombomodulina (28).

Outro achado constante é a presença de remodelamento vascular, que pode ocorrer após uma série de estímulos. Sabe-se que alterações de fluxo (hiperfluxo), hipóxia, hiperóxia ou inflamação podem causar fibrose da camada íntima e hipertrofia da camada média, além de incremento na produção de matriz extra-celular incluindo colágeno e elastina (13, 29).

Estas alterações levam a uma modificação estrutural e funcional dos vasos pulmonares, causando diminuição da luz do vaso e redução da sua capacidade de vasodilatação (24). Não se sabe se a remodelação vascular é um evento inexorável. Algumas evidências experimentais sugerem que este processo pode ser desacelerado com a cessação do estímulo e eventualmente reparado, a depender de uma série de eventos celulares (13).

Este fato abre à perspectiva de se entender a remodelação vascular como um passo na progressão da doença, havendo um espectro de lesão que vai das fases iniciais, com elevação de resistência e alteração da reatividade vascular, até uma fase com lesão instalada em que não há vasodilatação e há formação de lesões plexiformes. Em última análise, o grau de lesão vascular e remodelação devem determinar o quadro clínico dos pacientes com hipertensão pulmonar.

Avaliação hemodinâmica da circulação pulmonar

Depois de estabelecido o diagnóstico da HAPI, o planejamento do tratamento é baseado na avaliação invasiva da circulação pulmonar. Os pacientes são submetidos à cateterização da artéria pulmonar com o objetivo de confirmar o diagnóstico da hipertensão pulmonar (padrão-ouro), avaliar o comprometimento hemodinâmico através dos dados obtidos para o cálculo do índice cardíaco (IC) e resistência vascular pulmonar (RVP) e, finalmente, estabelecer se o paciente é responsivo ao teste agudo com vasodilatador (30,31).

O teste agudo com vasodilatador baseia-se na administração de drogas de meia-vida curta e ação seletiva na circulação pulmonar, tais como: prostaciclina, adenosina ou mesmo óxido nítrico (NO) (30, 32-34).

A avaliação da responsividade do paciente tem implicações terapêuticas e também prognósticas (33, 35, 36). Não há consenso sobre qual o melhor critério que define a resposta ao vasodilatador. Inicialmente, aceitava-se como resposta a queda em 20% da pressão de artéria pulmonar média ou na RVP, sem queda no índice cardíaco (31). Atualmente, o critério proposto de responsividade consiste na queda da pressão de artéria pulmonar média (PAPM) a níveis menores de 40 mmHg (com queda de pelo menos 10 mmHg), sem redução do débito cardíaco (36). Já foi demonstrado que pacientes respondedores apresentam menor comprometimento hemodinâmico basal se comparados aos não-respondedores, sendo mais um indício de que prevalece nestes pacientes o fenômeno de vasoconstrição

(reversível com vasodilatadores) em relação aos fenômenos de remodelamento (37). Neste trabalho, foram comparados os índices cardíacos basais de pacientes com hipertensão pulmonar submetidos ao teste agudo com NO inalatório. Estes pacientes foram agrupados de acordo com o critério de resposta: resposta clássica (queda de 20% na PAPM ou RVP) e resposta pressórica (queda da PAPM a níveis menores de 40mmHg ou, se abaixo deste valor em condição basal, queda maior que 10 mmHg). Os pacientes respondedores pelo critério clássico apresentavam IC significativamente menores que os respondedores pelo critério pressórico. Este achado permitiu que se especulasse que o critério pressórico identificava pacientes em uma fase menos avançada da doença em que o desempenho cardíaco ainda não havia sido significativamente prejudicado.

Os pacientes respondedores representam aproximadamente 12% a 40% do total de pacientes, dependendo da idade, da função do VD, da causa da hipertensão pulmonar e do protocolo utilizado (24,37,38). Estes pacientes podem apresentar resposta clínica e hemodinâmica sustentada com a introdução de vasodilatadores não seletivos à circulação pulmonar, especificamente os bloqueadores de canais de cálcio (14,36,39).

Acredita-se a população de pacientes respondedores tenha na vasoconstrição o mecanismo fisiopatológico predominante. O teste hemodinâmico acaba por se tornar a única ferramenta, na prática clínica, que possivelmente fornece dados que expressem o processo de remodelação vascular, mesmo que indiretamente (24, 33,37).

As características físicas da circulação pulmonar, um sistema altamente complacente e pouco resistente, foram exploradas de forma experimental com o objetivo de se determinar qual o limite de tolerância deste sistema a pressões e resistências elevadas (40, 41).

A RVP, definida como relação entre a pressão de pulso pulmonar sobre o débito cardíaco pode ser representada pela fórmula: $Ppa - Ppv / Qp$ - em que: Ppa (pressão do compartimento arterial pulmonar), Ppv (pressão do compartimento venoso pulmonar) e Qp (débito pulmonar). A RVP tem como determinantes a distensibilidade (uma medida de complacência vascular) e a possibilidade de recrutamento vascular (número de vias paralelas com fluxo). O conceito de distensibilidade é aferido através da relação entre as áreas sistólica (AS) e diastólica (AD) de um determinado vaso, expresso pela seguinte fórmula (1, 42):

$$AS - AD / AS$$

A distensibilidade da artéria pulmonar (DAP) tem sido utilizada como marcador de remodelamento, principalmente pela possibilidade de ser avaliada através de técnicas não-invasivas ou pouco invasivas (42, 43). A DAP foi avaliada em estudo de 2002 com o uso de ultra-som endovascular em um grupo controle e um grupo de crianças com doenças cardíacas congênitas (44). Os autores descrevem uma excelente correlação entre o grau de comprometimento hemodinâmico expresso por PAPM e RVP e o enrijecimento da parede da artéria pulmonar.

Desde o final da década de 1980 a RM tem sido utilizada para avaliação anatômica e funcional das doenças que acometem o coração e a circulação pulmonar (45-47). Foi demonstrada a utilidade da RM na avaliação de função do VE e medidas de DC (47).

A utilidade do uso da RM na avaliação anatômica da circulação pulmonar foi demonstrada em pacientes com mal-formações arterio-venosas ou tromboembolismo agudo ou crônico (48, 49). A avaliação funcional da circulação pulmonar também começou a ganhar espaço para análise das doenças em que há acometimento tanto dos pulmões quanto do coração, sendo a hipertensão pulmonar o exemplo maior desse tipo de situação (42, 43, 49-52).

Já em 1989, descreveu-se o padrão de fluxo e DAP de 4 pacientes com hipertensão pulmonar e em 10 controles (43). Neste estudo, foi encontrada uma diferença significativa em termos de distensibilidade entre os 10 controles e os 4 pacientes com hipertensão arterial pulmonar (2 pacientes com Síndrome de Eisenmenger, 1 paciente com linfangioleiomiomatose e 1 paciente com esclerodermia). A DAP média dos indivíduos normais foi de 23% (17 a 30%) e dos pacientes com HP foi de 8%. Entretanto, mesmo com amostra extremamente reduzida, não houve discriminação quanto aos *status* de resposta ou não ao teste agudo com vasodilatador.

Em 1993, foram descritos os padrões de normalidade em termos de anatomia da artéria pulmonar avaliada pela RM, padrões de fluxo, pulsatilidade e distensibilidade, sem que houvesse comparação com um

grupo de pacientes (50). A DAP normal, através da RM, foi determinada em aproximadamente $25,6 \% \pm 10,7\%$.

A avaliação, em 1996, da função do VD e da circulação pulmonar em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), evidenciou aumento do diâmetro da AP e da massa do VD, redução da fração de ejeção do VD e redução da DAP (42). Em 1999, foi desenvolvido um protocolo de aquisição de imagens através da RM que poderia, analisando-se o padrão de velocidade de fluxo, correlacionar-se com a RVP em pacientes previamente submetidos a um cateterismo da artéria pulmonar (52).

Assim, a RM tem sido utilizada para avaliação hemodinâmica não invasiva de pacientes com hipertensão pulmonar, seja para avaliação anatômica (técnicas contrastadas, com determinação de padrões de fluxo com relação com resistência vascular pulmonar) ou para avaliação funcional, com análise de volumes sistólico, diastólico, frações de ejeção do VD e do VE, além de análise de relações de interdependência ventricular(53).

Acreditamos que a RM seja uma ferramenta potencialmente útil na avaliação hemodinâmica de pacientes com hipertensão pulmonar, com a possibilidade de fornecer dados obtidos até o momento somente através da avaliação invasiva obtida pelo cateterismo cardíaco direito. Em diversas situações, durante o manuseio de pacientes com hipertensão pulmonar, é necessário que estes dados sejam levados em consideração para estadiamento de gravidade e planejamento terapêutico. Entre os diversos dados fornecidos pela RM, não houve exploração de pelo menos um

aspecto: a determinação de algum parâmetro que se correlacionasse com a resposta aguda ao teste com vasodilatadores.

Objetivos

Primário:

Avaliar a distensibilidade da artéria pulmonar, através da RM, em pacientes com HAPI como fator preditor da resposta ao teste agudo com óxido nítrico.

Secundário:

Avaliar a correlação entre as medidas hemodinâmicas obtidas pela RM e as medidas obtidas pelo cateterismo da artéria pulmonar.

Casuística e Métodos

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Todos os pacientes leram, tiveram suas dúvidas esclarecidas, receberam uma cópia, assinaram e dataram o termo de consentimento, conforme projeto aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (protocolo 903/04).

População de estudo

Todos os pacientes eram acompanhados do Ambulatório de Hipertensão Pulmonar da Disciplina de Pneumologia no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor / HC-FMUSP). Foram incluídos os pacientes portadores de HAPI que, de acordo com o algoritmo de investigação proposto pela OMS (15), fossem submetidos à avaliação hemodinâmica invasiva inicial e que não estivessem sob tratamento com qualquer droga com ação vasodilatadora na circulação pulmonar, tais como: bloqueadores de canal de cálcio, inibidores dos receptores de endotelina, inibidores de fosfodiesterase ou ainda derivados de prostaciclina.

Avaliação Hemodinâmica

A avaliação hemodinâmica foi realizada na Unidade de Terapia Intensiva Respiratória da Disciplina de Pneumologia no HC-FMUSP. A cateterização da artéria pulmonar foi realizada com cateter de *Swan-Ganz*, 7 F (Edwards, Irvine, CA, EUA) através de punção de veia jugular interna

direita ou esquerda, a depender do julgamento clínico no momento da punção.

O cateter foi posicionado em Zona III de West. A constatação de sua posição adequada foi realizada comparando-se a variação da pressão distólica da artéria pulmonar em relação à variação da pressão de oclusão de capilar pulmonar com o ciclo respiratório. Além disso, foi realizada radiografia de tórax no leito (incidência ântero-posterior) logo após a inserção do cateter com o objetivo de se obter um controle radiológico da posição do mesmo.

A monitorização das pressões, do débito cardíaco e do traçado eletrocardiográfico foi realizada com o aparelho Hewlett-Packard modelo M1176-A (Hewlett-Packard, Waltham, MA, EUA).

Após calibração adequada do monitor, foram obtidos, de forma direta, os dados de pressão venosa central, pressões sistólica, média e diastólica de artéria pulmonar (PAPS, PAPM e PAPD, respectivamente) e a frequência cardíaca.

As pressões sistólica, média e diastólica sistêmicas (PASS, PASM e PASM, respectivamente) foram obtidas através de medidas não invasivas. A mensuração do débito cardíaco foi realizada através da técnica de termodiluição. Foram feitas medidas com injeções de 10 mL de soro fisiológico à temperatura ambiente, em qualquer fase do ciclo respiratório, até que fossem obtidas três medidas com variação menor que 10%, tendo-se utilizado a média dessas medidas como valor para o estudo.

Teste Agudo com Vasodilatador

Durante a monitorização hemodinâmica, depois de obtida a medida basal, os pacientes foram submetidos ao teste agudo com vasodilatador. Utilizou-se o NO (White Martins), administrado por máscara para inalação (conectada ao cilindro de NO) na concentração de 40 partes por milhão (ppm) durante 15 minutos (32). Ao final deste período, ainda sob inalação do NO, era realizada nova medida hemodinâmica com o objetivo de avaliar a variação do padrão hemodinâmico pós-NO.

A concentração de NO inalado foi controlada através do medidor PrinterNOx (Micro Medical Limited, Chatham, Kent, Inglaterra), aguardando-se aproximadamente 5 minutos até a estabilização da concentração. Não foram observados efeitos colaterais graves indesejáveis da administração do NO (como hipotensão grave); dois pacientes queixaram-se de cefaléia leve com resolução menos de 10 minutos após o término da inalação do NO.

Ressonância Magnética

Os pacientes foram submetidos à RM no Centro de Medicina Diagnóstica Fleury, no período de até 48 horas após o estudo hemodinâmico (RM 1,5 T, Signa Horizon EchoSpeed, General Electric, Milwaukee, WI, EUA). As imagens obtidas foram sincronizadas com os dados da monitorização eletrocardiográfica (*gating*). Para a determinação dos volumes cardíacos, 5 a

8 cortes foram realizados ao longo do eixo curto do coração (FastCard GE-Medical Systems; Milwaukee, WI, EUA).

Os parâmetros incluíram ECG-*gating*, espessura de corte de 8 mm, tempo de eco de 5 ms, tempo de repetição de 11 ms, ângulo de 20° e matriz de 256 x 160. Para determinação dos fluxos, uma aquisição de imagens perpendicular ao maior eixo da artéria pulmonar e aorta foi obtida se utilizando ECG-*gating*, espessura de corte de 8 mm, tempo de eco de 6 ms, tempo de repetição de 33 ms, ângulo de 20°, matriz de 256x128, 20 fases por ciclo cardíaco e velocidade de 200 cm/s. Foram utilizados os softwares *CV Flow* e *Mass Plus* (GE-Medical Systems, Milwaukee, WI, EUA).

Os exames apresentaram duração média de 40 minutos. Após responder ao questionário padrão sobre uso de dispositivos metálicos que contra-indicassem o exame, os pacientes eram encaminhados para a sala da RM. Após serem orientados a permanecer em decúbito dorsal horizontal, as imagens eram obtidas conforme o protocolo de aquisição determinado. Aos pacientes era solicitado que promovessem uma pausa inspiratória de aproximadamente 10 segundos para obtenção da imagem (*breath holding*) (42). Durante a realização do exame não houve inalação de NO, pois o objetivo foi avaliar os pacientes em condição basal.

A análise das imagens obtidas pela RM permitiu a determinação dos seguintes parâmetros: massas, volumes e frações de ejeção dos ventrículos direito e esquerdo; medidas de fluxo pela aorta ascendente e pelo tronco da

artéria pulmonar; áreas sistólica e diastólica da artéria pulmonar (para cálculo da distensibilidade).

A determinação de fluxos e volumes foi realizada de maneira semi-automática, com a determinação manual da área de interesse na primeira imagem das seqüências, com determinação automática dos cortes subsequentes e, finalmente, correção manual corte a corte. Após a determinação dos cortes para análise, o volume, frações de ejeção, massas ventriculares e as áreas sistólica (figura 1) e diastólica (figura 2) da artéria pulmonar eram calculados. O cálculo da distensibilidade foi realizado posteriormente através da fórmula $AS-AD/AS$. Os dados foram analisados por dois observadores independentes, em dias diferentes, para determinação dos fluxos e da distensibilidade.

A figura 3 mostra um corte do eixo curto do coração, utilizado para cálculo da massa e fração de ejeção dos ventrículos. A figura 4 mostra um corte de aorta utilizado para cálculo do débito cardíaco.

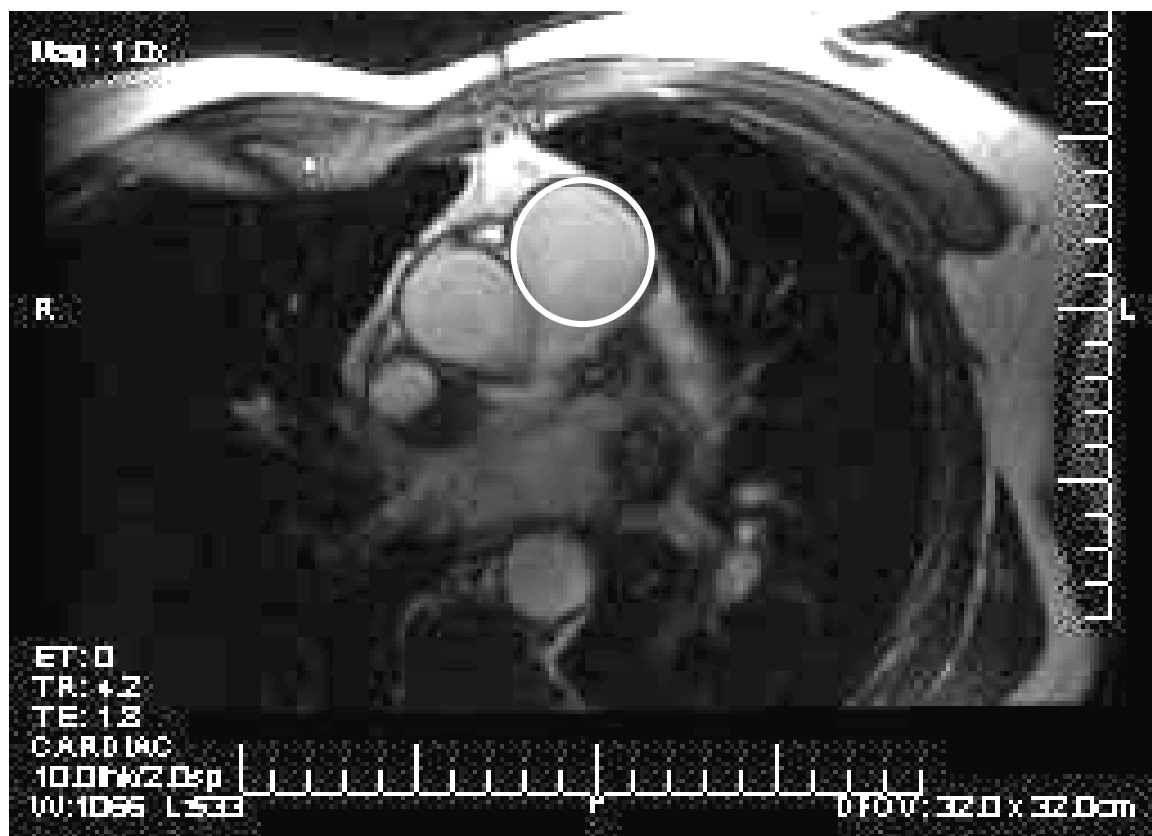


Figura 1 – Corte da artéria pulmonar durante a sístole para a determinação da área. (no exemplo 1314 mm²)

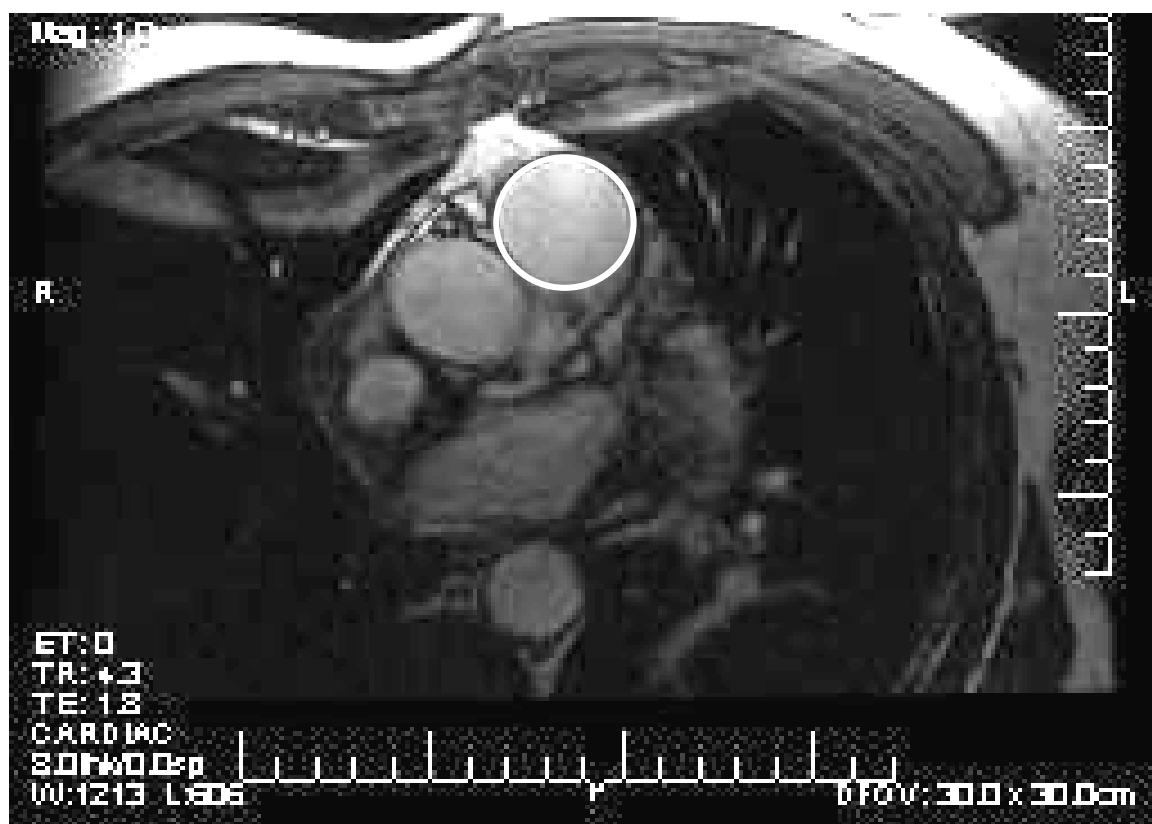


Figura 2 – Corte da artéria pulmonar durante a diástole para a determinação da área (no exemplo 1249 mm^2), permitindo assim o cálculo da distensibilidade. (no caso exemplificado = 5,2%)

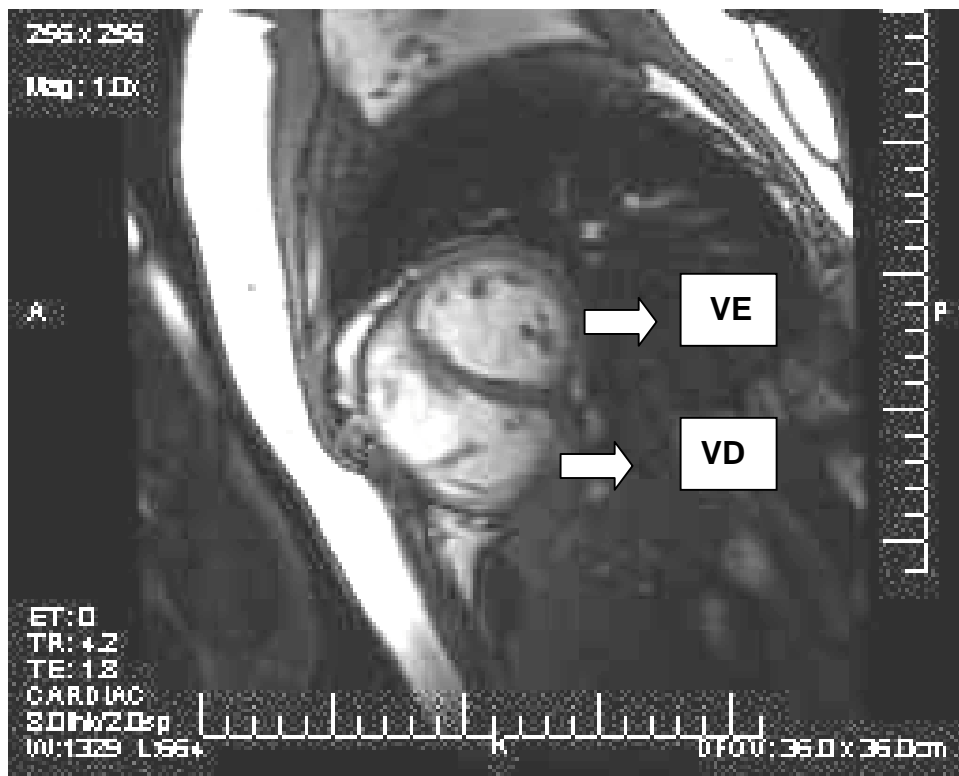


Figura 3 – Imagem do eixo curto do coração, com indicação do VD e VE



Figura 4 – Corte transversal da aorta, perpendicular ao maior fluxo, para cálculo do débito cardíaco

Análise estatística

Os dados são apresentados sob média \pm desvio padrão. A comparação entre os pacientes respondedores e não respondedores foi realizada através do teste de Mann-Whitney. A concordância inter-observador foi aferida pelo coeficiente de regressão de Pearson, sendo a média obtida entre ambos o valor utilizado para as análises posteriores. A comparação entre o débito cardíaco medido pela ressonância e pelo cateterismo foi realizada através do coeficiente de regressão de Pearson, sendo a acurácia e reprodutibilidade aferida pelo método de Bland-Altman, descrevendo-se graficamente a diferença pela média dos métodos. Para avaliar a capacidade da distensibilidade da artéria pulmonar em caracterizar os indivíduos como respondedores, utilizamos uma curva ROC (*receiver operating characteristic*), descrevendo graficamente a sensibilidade contra 1-especificidade. O programa utilizado para a análise estatística foi o SPSS for Windows, versão 10.0, 1999 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Resultados

Foram incluídos no estudo 20 pacientes portadores de hipertensão arterial pulmonar idiopática. O estudo foi realizado entre dezembro de 2003 e novembro de 2004. Os dados da RM de um paciente não puderam ser utilizados devido à qualidade técnica inadequada das imagens obtidas. As características clínicas e hemodinâmicas basais de nossa população estão descritas na tabela 2.

Tabela 2	
Dados Clínicos e Hemodinâmicos Basais (RM)	
Todos os pacientes (n=20)	
Idade (anos)	38 ± 11
Sexo (masc/fem)	6 /14
Classe funcional (I-II / III-IV)	5 /15
Pressão média da artéria pulmonar (mmHg)	69 ± 21
Resistência vascular pulmonar indexada (dina.cm ⁻⁵ .s.m ²)	2312 ± 1635
Índice cardíaco (L/min/m ²)	2,39 ± 1,06
Pressão de oclusão da artéria pulmonar (mmHg)	9 ± 5
Pressão de átrio direito (mmHg)	12 ± 6
Superfície de área corpórea (m ²)	1,80 ± 0,17
Frequência cardíaca (bpm)	84 ± 9
Pressão arterial sistêmica sistólica (mmHg)	111 ± 12
Pressão arterial sistêmica diastólica (mmHg)	70 ± 9,5

Dados apresentados como média ± DP

Nas tabela 3 podemos observar o comportamento hemodinâmico dos pacientes após a inalação de NO, de acordo com a classificação em respondedores e não respondedores. Os dados referentes ao IC, à PAPM e à RVP indexada (RVPI) podem ser visualizados, respectivamente, nas figuras 5, 6 e 7.

Tabela 3 - Características hemodinâmicas dos pacientes de acordo com a resposta aguda ao NO

	Respondedores (n=4)		Não Respondedores (n=16)	
	Basal	após NO	Basal	após NO
Pressão média da artéria pulmonar (mmHg)	60 ± 6	31 ± 8	72 ± 23	63 ± 21
Resistência vascular pulmonar indexada (dina.cm ⁻⁵ .s.m ²)	2314 ± 919	1219 ± 1172	2311 ± 1793	1840 ± 1126
Índice cardíaco (L/min/m ²)	2,04 ± 0,66	2,88 ± 0,68	2,47 ± 1,14	2,45 ± 1,08
Pressão de oclusão da artéria pulmonar (mmHg)	10 ± 2	9 ± 1	8 ± 2	9 ± 1
Pressão de átrio direito (mmHg)	7 ± 6	5 ± 4	13 ± 6	12 ± 6

Dados apresentados como média ± DP

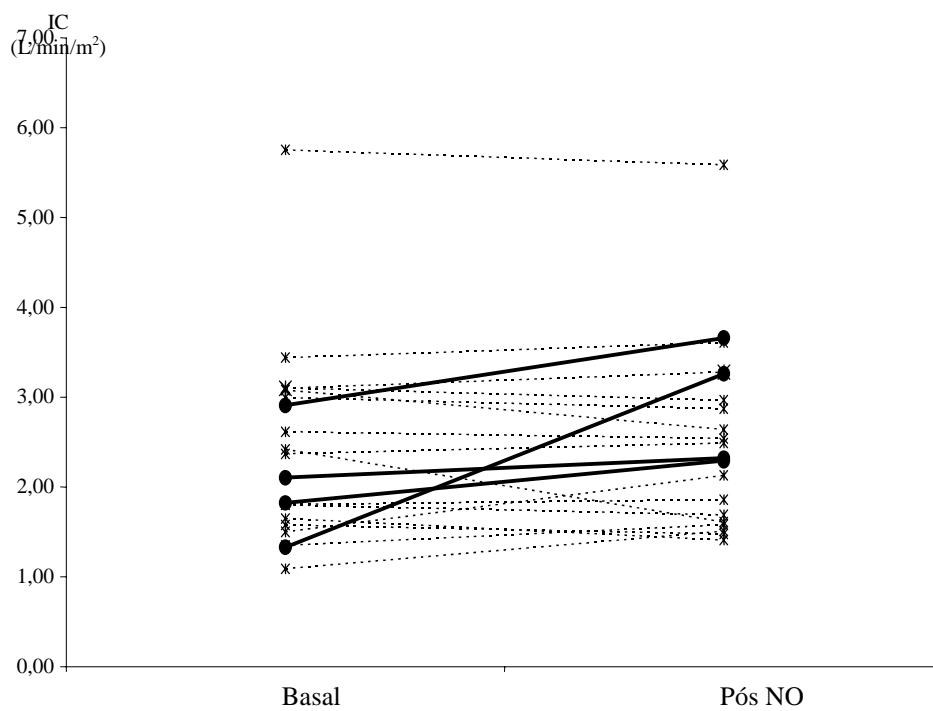


Figura 5 – Índice Cardíaco (IC) basal e após a inalação de NO (40 ppm)

(Linha cheia – respondedores; linha tracejada – não respondedores)

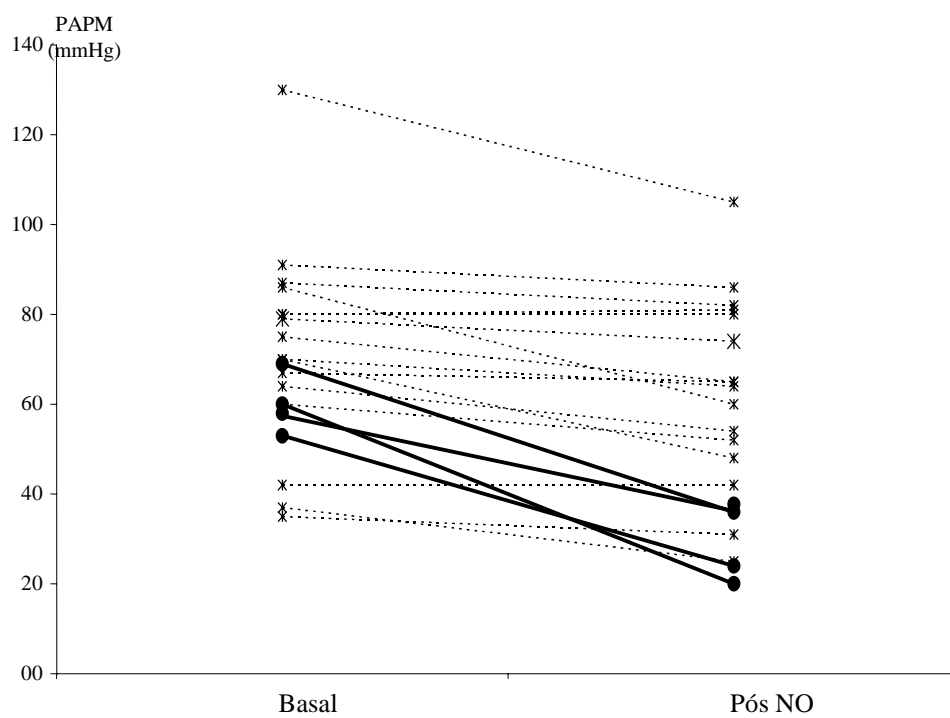


Figura 6 – Pressão média da artéria pulmonar (PAPM) basal e após a inalação de NO (40 ppm)
(Linha cheia – respondedores; linha tracejada – não respondedores)

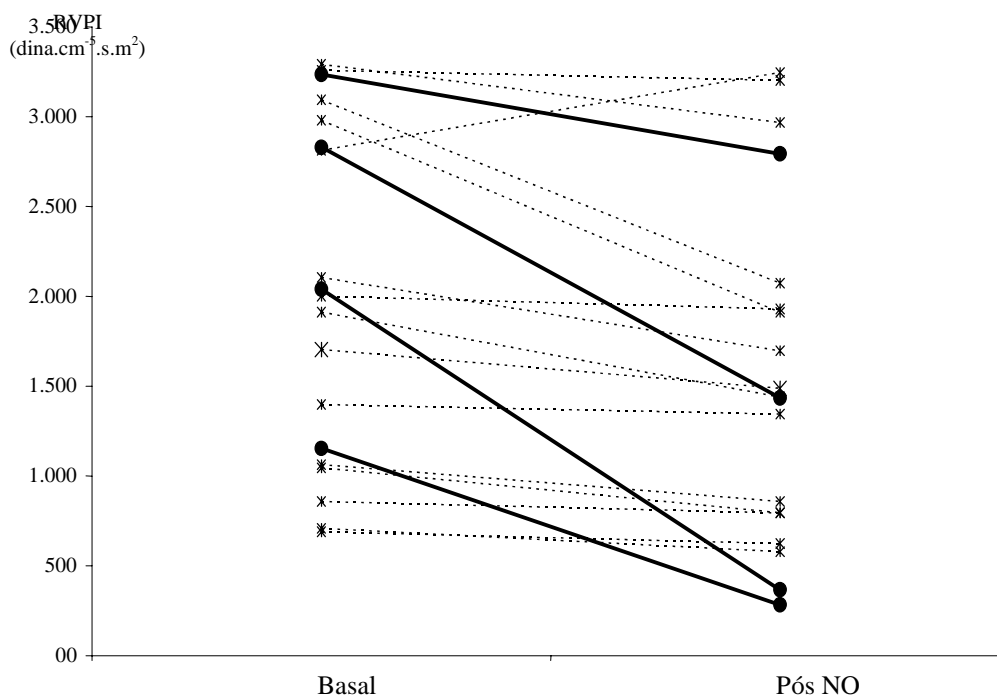


Figura 7 – Resistência vascular pulmonar indexada basal (RVPI) e após a inalação de NO (40 ppm)
(Linha cheia – respondedores; linha tracejada – não respondedores)

As medidas referentes ao índice cardíaco e à distensibilidade da artéria pulmonar, avaliados pela RM, foram realizadas por dois observadores independentes. Houve uma excelente correlação entre os dois observadores, tanto na medida do débito cardíaco na saída da aorta ($r = 0,99$; $p < 0,001$), quanto na medida da distensibilidade da artéria pulmonar ($r = 0,91$; $p < 0,001$). Utilizamos a média entre as medidas dos diferentes observadores na análise de nosso estudo.

Houve uma excelente correlação entre o débito cardíaco medido durante o cateterismo da artéria pulmonar e o medido durante a RM ($r = 0,74$; $p < 0,001$), conforme pode ser observado na figura 8. Comparamos as mesmas medidas através do método descrito por Bland-Altman como forma de verificar a acurácia e reprodutibilidade entre os dois métodos (figura 9).

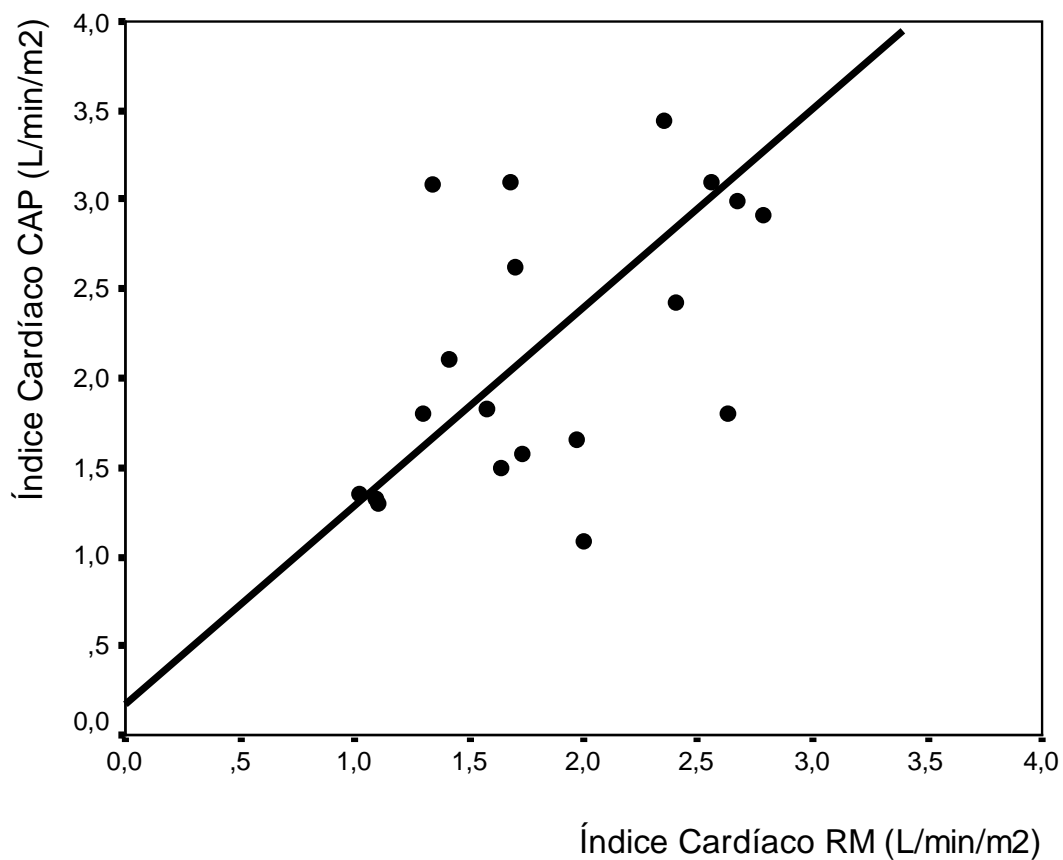


Figura 8 – Correlação entre as medidas de índice cardíaco obtidas pelo cateter de artéria pulmonar (IC – CAP) e pela RM (IC – RM) (n=19; r = 0,72; p<0,05)

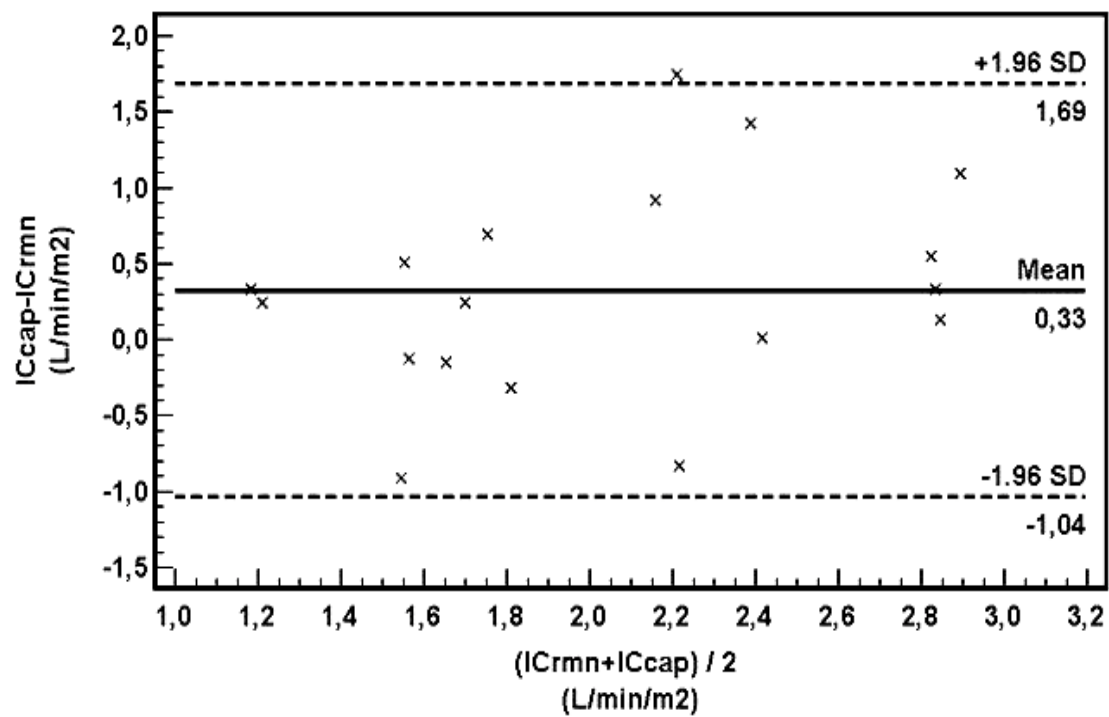


Figura 9 – Análise de Bland-Altman através da diferença entre os métodos em função da média entre os mesmos (L/min/m²)

Na figura 10 podemos observar a diferença encontrada na distensibilidade da artéria pulmonar entre os pacientes respondedores e os não respondedores ($p=0,01$)

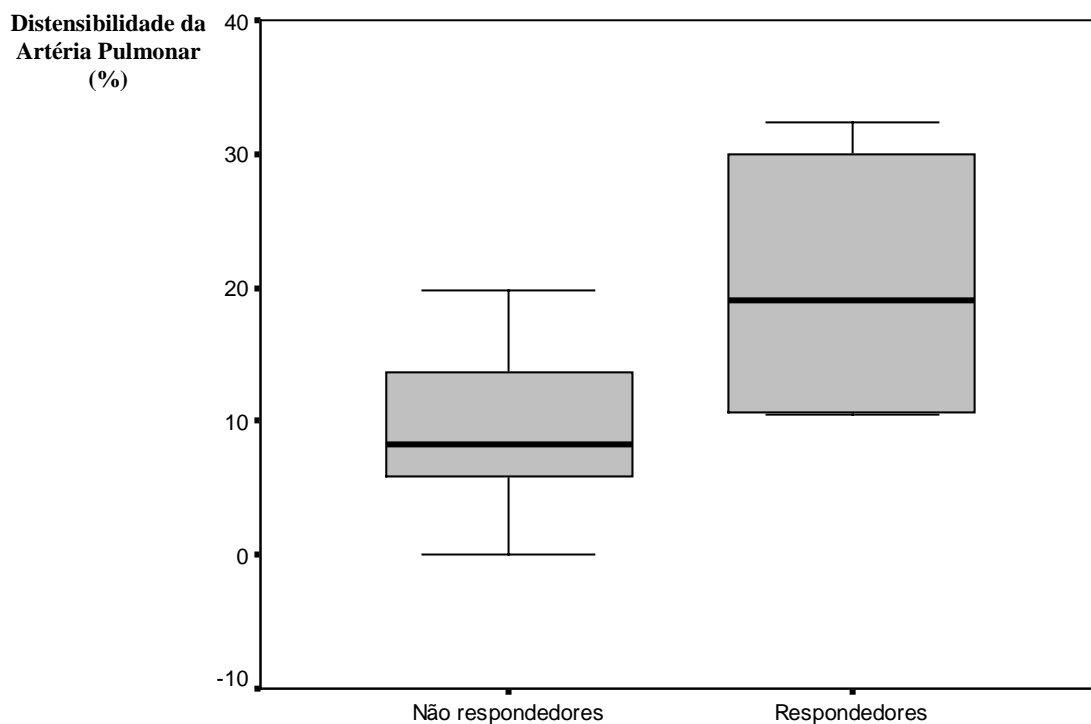


Figura 10 – Comparação da distensibilidade da artéria pulmonar entre pacientes respondedores e não respondedores ($p=0,01$)

Observada a diferença na pulsatilidade da artéria pulmonar entre os pacientes respondedores e não respondedores, utilizamos a análise através de uma curva ROC, em que representamos graficamente a sensibilidade em função de (1 – especificidade), para determinarmos qual o valor de pulsatilidade permitiria diferenciar pacientes respondedores dos não respondedores (figura 11)

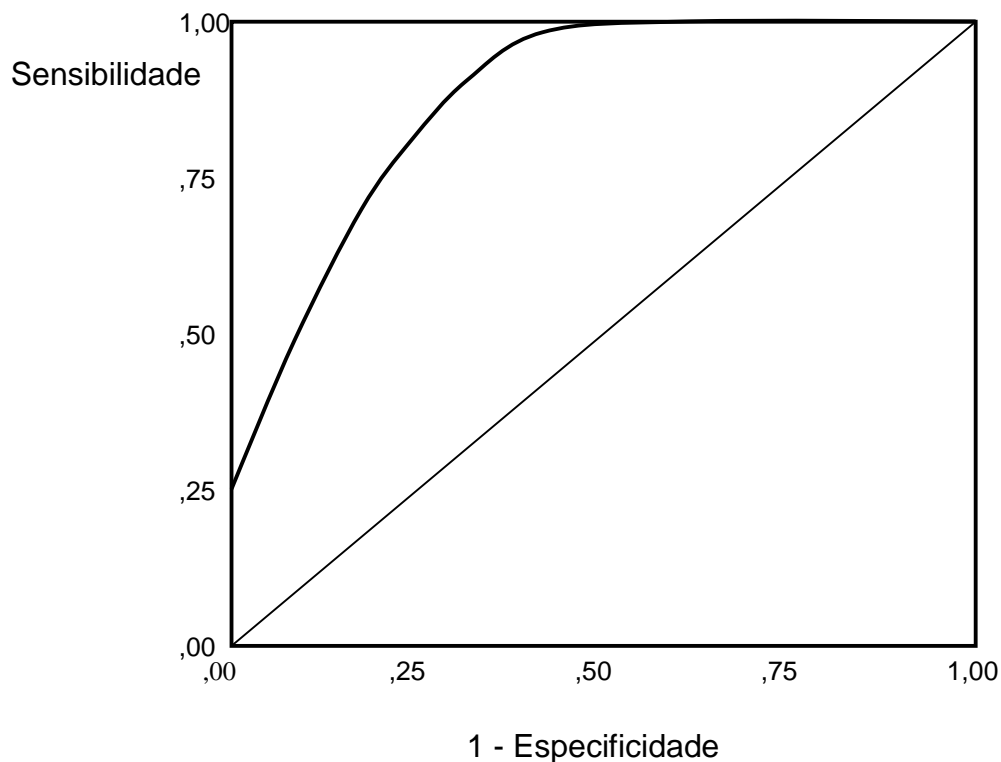


Figura 11 – Curva ROC da distensibilidade da artéria pulmonar
(área sob a curva de 0,833; $p < 0,05$)

Com base na curva obtida, arbitrariamente escolhemos o ponto de corte da distensibilidade em 10%. Esse valor permite diferenciar as duas populações de pacientes com sensibilidade de 100% (IC95% de 61 a 100%); especificidade de 56% (IC95% de 33 a 77%), valor preditivo positivo de 36% (IC95% de 15 a 65%) e valor preditivo negativo de 100% (IC95% de 77 a 100%).

Não houve correlação significativa entre a distensibilidade da artéria pulmonar e a pressão da artéria pulmonar média ($r = -0,25$; $p=0,28$) ou mesmo com a resistência vascular pulmonar indexada ($r = 0,02$; $p=0,91$) ou com o índice cardíaco ($r = -0,14$; $p = 0,54$). Também não encontramos correlação significativa entre a pressão da artéria pulmonar média e as áreas sistólica ($r=0,18$; $p=0,44$) ou diastólica ($r=0,22$; $p=0,36$) da artéria pulmonar.

Houve correlação significativa entre distensibilidade e a área diastólica da artéria pulmonar ($r=-0,55$; $p=0,01$).

Os demais dados obtidos através da análise da RM podem ser visualizados na tabela 5.

Foi possível verificar a existência de correlação significativa entre os valores de pressão de átrio direito (obtidos durante o cateterismo) e os da fração de ejeção de ventrículo direito (obtidos durante a RM) ($r = -0,60$; $p<0,01$) (figura 12); assim como dos valores de pressão de oclusão da artéria pulmonar (obtidos durante o cateterismo) e os da fração de ejeção de ventrículo esquerdo (obtidos durante a RMN) ($r = -0,59$; $p = 0,01$).

Encontramos, ainda, correlação significativa entre a fração de ejeção do VD e fração de ejeção do VE quando avaliados pela RM ($r = 0,51$; $p < 0,05$), como pode ser observado na figura 13. A figura 14 mostra a correlação entre a massa do VD / massa do VE e a PAPM. Esta relação também se mostrou significativa ($r = - 0,62$; $p < 0,05$).

Por último, as correlações entre a variação da PAPM (pré e pós NO) e a DAP e entre a DAP e PAPM (em situação basal) não se mostraram significativas (figuras 15 e 16 respectivamente).

Tabela 4

Dados Funcionais obtidos pela RM

	Todos os pacientes (n=19)
Índice cardíaco (L/min/m ²)	1,98 ± 0,71
Fração de ejeção VE (%)	58 ± 13
Fração de ejeção VD (%)	32 ± 16
Massa VE (g)	75 ± 25
Massa VD (g)	42 ± 19
Volume diastólico Final VE (mL)	69 ± 24
Volume diastólico Final VD (mL)	108 ± 41
Área sistólica da artéria pulmonar (mm ²)	1407 ± 600
Área diastólica da artéria pulmonar (mm ²)	1259 ± 605
Distensibilidade da artéria pulmonar (%)	14 ± 11

Dados apresentados como média ± DP

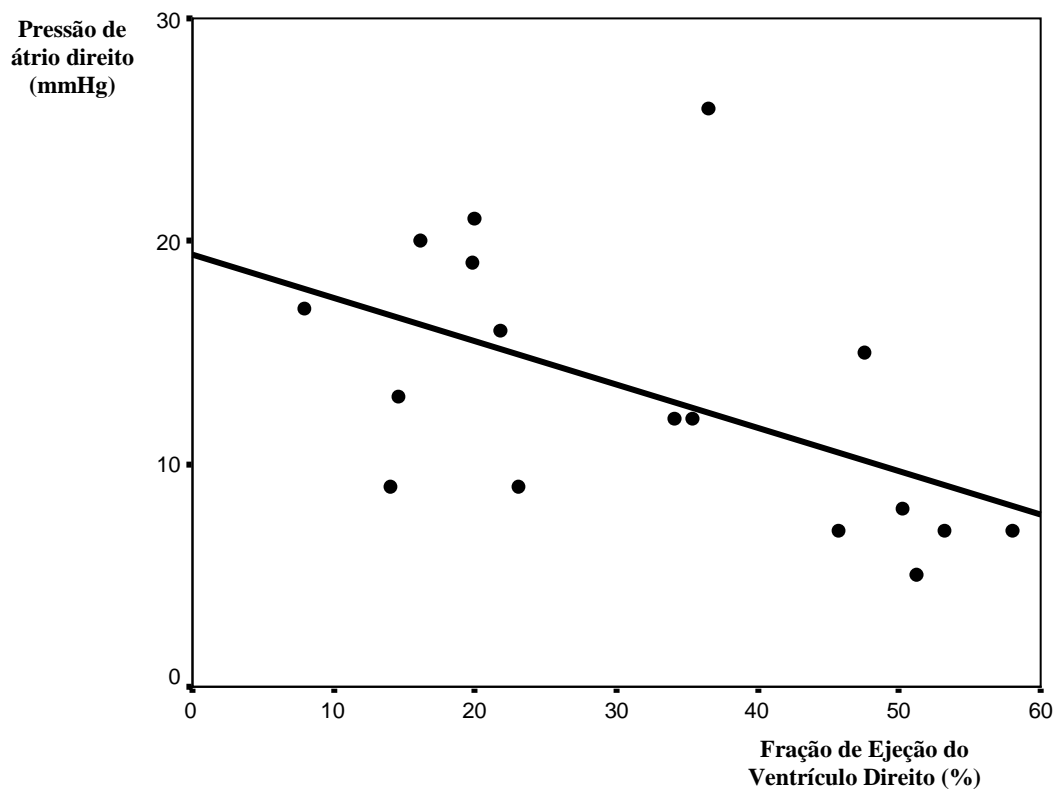


Figura 12 – Correlação entre a pressão de átrio direito e a fração de ejeção do ventrículo direito (n = 17; r = -0,60; p<0,01)

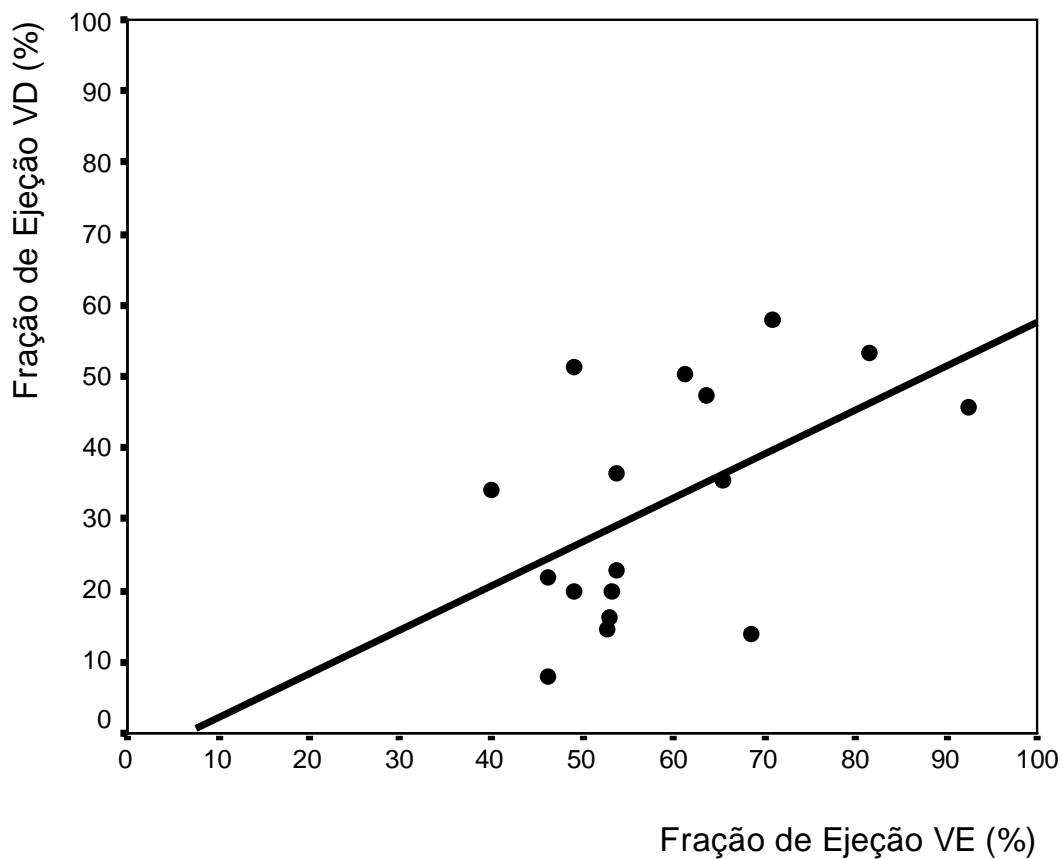


Figura 13 – Correlação entre as frações de ejeção do VE e VD (%) avaliadas pela RM (n=17; $r = 0,51$; $p < 0,05$)

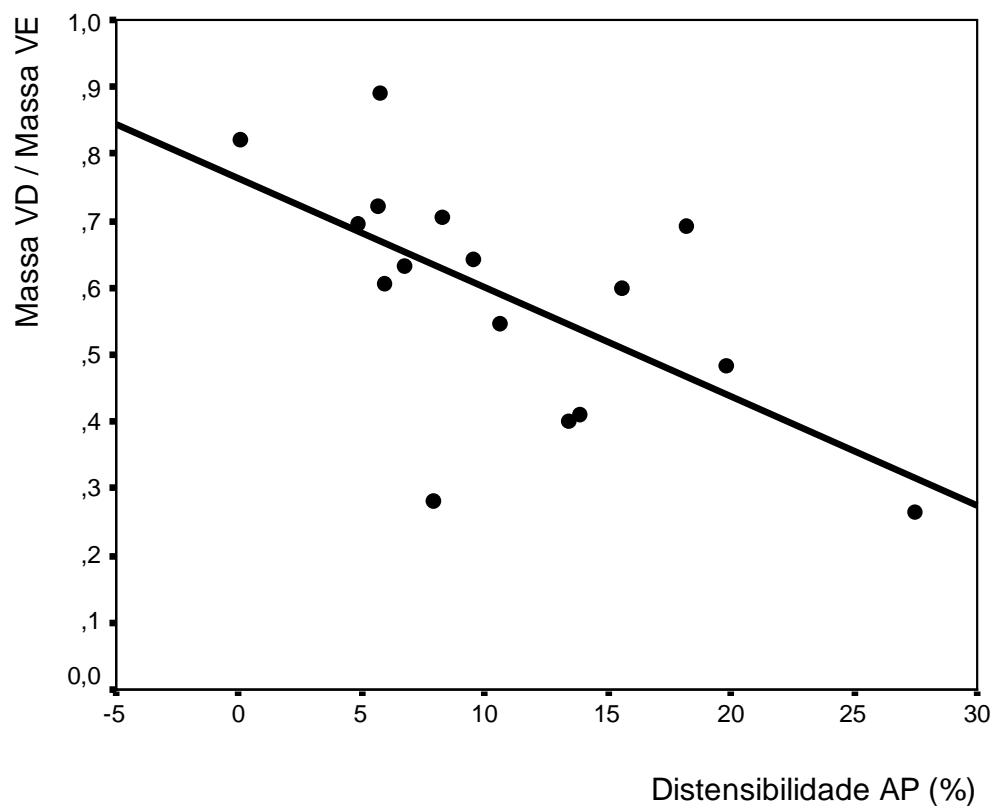


Figura 14 – Correlação entre a relação massa VD / massa VE e a distensibilidade da artéria pulmonar (AP) (n=17; $r = - 0,62$; $p < 0,05$)

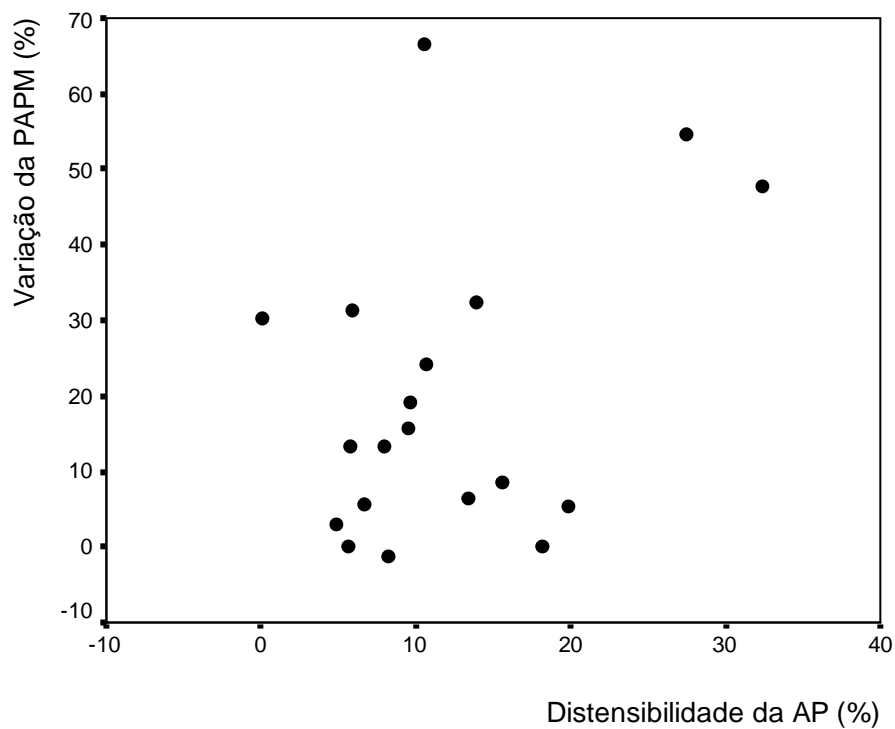


Figura 15 – Correlação entre a variação da PAPM (PAPM préNO / PAPM pósNO) e distensibilidade da artéria pulmonar (AP) (n=19; r = 0,37; p = NS)

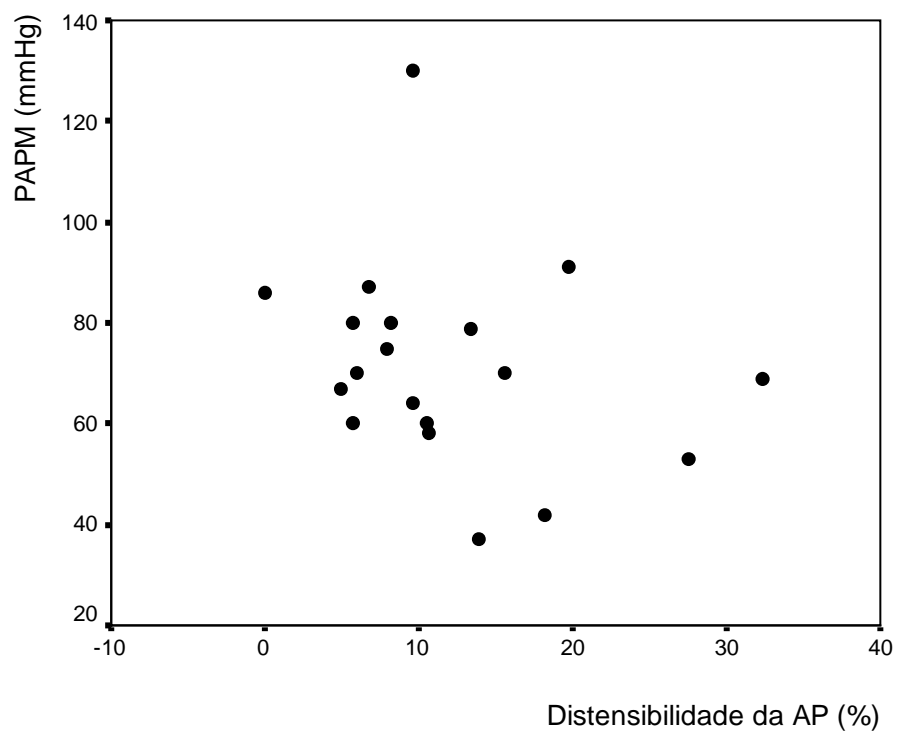


Figura 16 – Correlação entre PAPM (mmHg) e Distensibilidade da artéria pulmonar (AP). PAPM em condições basais. (n=19; r = - 0,25; p = NS)

Discussão

Os pacientes avaliados no presente estudo não apresentam características muito diferentes das habitualmente encontradas na população de indivíduos com HAPI (11,35). Acreditamos que este fato torna a nossa amostra representativa do universo dos pacientes com HAPI. Uma característica que, embora comum a outras séries, pode influenciar o objeto de nosso estudo, é a maior proporção de pacientes em classe funcional III-IV, portanto, em uma fase mais avançada da doença. Especula-se que esse fato seja decorrente da habitual demora na realização do diagnóstico de hipertensão pulmonar, com conseqüente apresentação de pacientes com maior comprometimento funcional (14).

Os dados encontrados em pacientes respondedores e não-respondedores não permitem que sejam feitas distinções quanto aos dados hemodinâmicos basais. Evidentemente, por definir o critério de resposta, o grupo de respondedores apresenta queda significativa nos valores de PAPM, com aumento do débito cardíaco e conseqüente queda na RVP.

Houve excelente correlação entre os valores médios obtidos em termos de IC avaliado pela RM quando as medidas dos dois observadores foram comparadas ($r=0,99$; $p < 0,01$). O IC avaliado pela RM foi obtido através da medida de débito cardíaco em corte da aorta e dividido pela área de superfície corpórea. A avaliação de fluxo pela aorta apresenta pequena variabilidade inter-observador como já foi demonstrado em outros estudos (42,50). Isto provavelmente se deve a dois fatores: o primeiro é a natureza da medida que é realizada de maneira semi-automática e permite menor erro. Como se define manualmente a primeira região do estudo e o *software*

aplica o traçado para a seqüência de cortes, há menor chance para imprecisão. Além disso, um segundo fator importante é a regularidade da imagem obtida da aorta. A aorta é um vaso com estrutura elástica bem organizada e regular (54,55). Como não há doença aórtica nesta população e, portanto, não há fluxo irregular através de seu eixo, as medidas são menos sujeitas a um fenômeno chamado de *aliasing*, que é a interpretação incorreta da velocidade de fluxo por fluxo retrógrado ou velocidade de codificação inadequada.

As medidas de IC, medidas pela RM, apresentaram uma boa correlação com as medidas obtidas pelo cateterismo da artéria pulmonar ($r=0,74$; $p < 0,01$). Este dado já era esperado, uma vez que estudos prévios encontraram resultados semelhantes, reforçando a utilidade da RM como um método não-invasivo para avaliação hemodinâmica (50,53,56).

Apesar das medidas de IC pela RM apresentarem boa correlação inter-observador e boa correlação com a medida invasiva, aplicamos o método descrito por Bland-Altman para verificar a acurácia e a reprodutibilidade entre os dois métodos. Em outras palavras, apesar de haver evidência de que os observadores encontraram os mesmos valores e das medidas dos dois métodos caminharem juntas, o método de Bland-Altman permite averiguar qual a “proximidade” (acurácia) entre medidas obtidas por métodos diferentes. O resultado mostra um grau de dispersão entre as medidas que não permite concluir que a medida obtida pela ressonância pode substituir a medida invasiva para cálculo do débito, como demonstrado na figura 9.

Nosso resultado demonstra um intervalo de erro relativamente estreito, em uma amostra de 19 pacientes. Acreditamos que se aumentarmos o número de pacientes estudados, este intervalo tende a diminuir. Devemos também considerar que parte da diferença em acurácia, nesta população, se deve às limitações do método de termodiluição em pacientes com insuficiência tricúspide, fato que sabidamente influencia a medida(30).

Este achado é de grande importância, pois se sabe que os dados hemodinâmicos (e especialmente o IC) têm implicações prognósticas em termos de sobrevida para os pacientes com HAPI (35,57). Sabemos que uma das grandes limitações do ecocardiograma na avaliação dos pacientes com HAPI é a impossibilidade de fornecer dado confiável sobre o IC (30). Portanto, uma perspectiva do uso da RM seria o seguimento dos pacientes justamente para avaliação do IC. Imaginemos que os pacientes seriam submetidos a uma RM “basal”, logo após a primeira medida invasiva. Poderíamos então realizar um seguimento do IC através da RM, evitando novas medidas invasivas.

As medidas de distensibilidade da artéria pulmonar obtidas pelos dois observadores também apresentaram excelente correlação ($r=0,91$; $p<0,001$). Estudos prévios em RM e avaliação de parâmetros anatômicos de circulação pulmonar apresentam correlação semelhante (45,58). Novamente, o fato de artéria pulmonar nestes pacientes ser regular, auxilia na identificação semi-automática da área de interesse, como acontece na aorta.

As diferenças de DAP em indivíduos respondedores e não-respondedores, motivação principal de nosso estudo, foram significativas. A distensibilidade média dos não respondedores foi de $11,0\% \pm 6,8\%$ e a dos respondedores de $27,3\% \pm 18,4\%$ ($p < 0,05$). Até o momento, não encontramos informações na literatura médica que tenham explorado este dado. Sabemos que existem diferenças na distensibilidade de artéria pulmonar em indivíduos com HP, como demonstrado por Bogren (43) (8% de distensibilidade média em pacientes com HP) e Casalino (42) (18% em pacientes com AIDS, significativamente menor que os controles, 26%). Além disso, a distensibilidade em normais, encontra-se por volta de 25% (50).

O fato de pacientes respondedores apresentarem DAP semelhante àquela de indivíduos controles, sugere que o simples aumento na pressão de artéria pulmonar (lembramos que são pacientes com diagnóstico de HAPI) não é suficiente para que haja redução da DAP. Testamos a correlação entre distensibilidade e PAPM, que não resultou significativa ($r = -0,25$; $p = 0,28$), como demonstrado na figura 16. Outro fato curioso é que não existe correlação significativa entre a DAP e o índice cardíaco ($r = -0,14$; $p = 0,54$) e também, portanto, com a RVP ($r = 0,02$; $p = 0,91$). Na tentativa de discriminar melhor as relações entre a DAP e a variação hemodinâmica, correlacionamos a variação da PAPM (diferença pré e pós NO) à DAP. Novamente, como demonstrado na figura 15, não houve correlação significativa ($r = 0,37$; $p = 0,11$).

Existe uma relação entre a capacidade de deformação da parede da artéria pulmonar e o ponto do qual a solicitação de deformação é efetuado

(41). Se tentarmos distender uma artéria pulmonar a 50% do seu diâmetro já distendido, a “reserva” de complacência deve ser menor, ou seja, a variação entre o estado de repouso e a deformação quando da passagem de um fluxo fixo, deve ser menor, *i.e.*, há redução da distensibilidade (41).

A falta de correlação entre os parâmetros hemodinâmicos avaliados de nossos pacientes e a DAP não permite concluir qual o papel da pressão sobre a DAP em pacientes com HAPI. A avaliação da circulação pulmonar através de vasos proximais é controversa. Sabe-se que existe uma relação inversa entre a complacência da artéria pulmonar e os níveis pressóricos – a partir de 40 mmHg de PAPM esta relação tende a atingir um platô, não havendo mais relação entre pressões maiores com complacência menor (40). Sabe-se também que, em situações em que ocorre a hipertensão pulmonar, a elevação pressórica pode alterar a estrutura das artérias elásticas, fenômeno associado a menor elasticidade vascular (10,40). Se estes conceitos forem aplicados aos nossos achados, poderíamos estabelecer a hipótese de que a DAP pode ser um marcador de remodelamento e que não só a pressão do sistema vascular pulmonar é a responsável por sua alteração.

Poderíamos, portanto entender a DAP como um marcador “resultante” do remodelamento. Entretanto, somente uma amostra anátomo-patológica poderia responder esta questão satisfatoriamente.

Para não nos limitarmos a identificar a diferença de distensibilidade entre respondedores e não respondedores procuramos, através da construção de uma curva ROC, determinar qual valor de distensibilidade

permitiria diferenciar pacientes não-respondedores de respondedores. Encontramos um valor de área sob curva de 0,833 ($p < 0,05$) e arbitramos o valor de distensibilidade de 10% como ponto de corte para a identificação de pacientes respondedores com 100% de sensibilidade (IC 95% 61 a 100%) e 56% de especificidade (IC 95% de 33 a 77%). O valor preditivo positivo foi de 36% (IC 95% 15 a 65%) e o valor preditivo negativo de 100% (IC 95% 77 a 100%).

O alto valor preditivo negativo da distensibilidade da artéria pulmonar para identificar os não-respondedores oferece a perspectiva de seu uso como marcador de remodelação/vasorreatividade, sendo útil não só na identificação de pacientes não elegíveis para o tratamento com bloqueadores de canal de cálcio, como para monitorização de tratamento.

Uma limitação de nosso estudo é o número de pacientes estudados. Embora significativos e abrindo uma excelente perspectiva para o estudo de pacientes com hipertensão arterial pulmonar, nossos resultados devem ser considerados à luz dos intervalos de confiança descritos.

Os demais dados obtidos pela RM também mostraram correlações interessantes: a pressão do átrio direito se correlacionou inversamente com a fração de ejeção do VD ($r=-0,60$; $p < 0,01$); e os valores de pressão de oclusão da artéria pulmonar também se correlacionaram inversamente com a fração de ejeção do VE ($r=-0,59$; $p = 0,01$). Estes dados demonstram a relação entre a função da bomba ventricular e as pressões que se manifestam à montante e mais uma vez exprimem a perspectiva aberta pelo uso da RM em pacientes portadores de hipertensão pulmonar, pois os

valores das pressões de átrio direito e de oclusão da artéria pulmonar se constituem em índices prognósticos importantes obtidos apenas de forma invasiva (35).

Outro achado interessante foi a correlação encontrada entre as frações de ejeção do VD e VE ($r = 0,51$; $p < 0,05$). Em estudos de RM em pacientes com HAPI já havia sido demonstrada a relação entre volumes de VD e VE (47) e a interdependência ventricular já foi avaliada em situações de hipertensão pulmonar em pacientes submetidos à ventilação mecânica (59). Acreditamos nosso resultado em termos de relação VD/VE é coerente com as alterações encontradas em pacientes com HAPI.

Pudemos demonstrar ainda a correlação entre a relação de massas do VD/VE e a DAP (figura 14). Esta relação de massas VD/VE tem sido utilizada também como marcador de remodelamento, pois se sabe que o aumento da massa relativa do VD está associado ao processo de elevação pressórica mantida e não-reversível, ou seja, quando se acredita que há um grande componente de remodelamento (42, 53, 60).

Nosso estudo indica que a RM pode ser capaz de evitar a necessidade de testes invasivos com NO em parte dos pacientes e pode constituir uma ferramenta para o seguimento e avaliação prognóstica dos pacientes com HAPI.

Conclusões

1. A distensibilidade da artéria pulmonar permitiu a distinção dos pacientes em respondedores e não respondedores com até 100% de sensibilidade (IC 95% 61 a 100%) e pelo menos 56% de especificidade (IC 95% de 33 a 77%).

2. Existe excelente correlação entre a medida do índice cardíaco avaliado pela RM quando comparado às medidas obtidas pelo cateterismo cardíaco. Da mesma forma, existe boa correlação das frações de ejeção dos ventrículos direito e esquerdo, medidas pela RM, e as pressões de átrio direito e de oclusão da artéria pulmonar, respectivamente. Com isso abre-se a perspectiva do uso da RM como método de avaliação hemodinâmica no seguimento de pacientes portadores de HAPI.

Referências

1. Hughes J. The Pulmonary circulation: Basic Mechanisms. In: Morrell N, editor. *Pulmonary Circulation: from basic mechanisms to clinical practice*. London: Imperial College Press; 2001. p. 3-14.
2. Fishman AP. Primary pulmonary arterial hypertension: a look back. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):2S-4S.
3. Levin DL, Hatabu H. MR evaluation of pulmonary blood flow. *J Thorac Imaging* 2004;19(4):241-9.
4. Laffon E, Vallet C, Bernard V, Montaudon M, Ducassou D, Laurent F, et al. A computed method for noninvasive MRI assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Appl Physiol* 2004;96(2):463-8.
5. Dawson CA, Krenz GS, Karau KL, Haworth ST, Hanger CC, Linehan JH. Structure-function relationships in the pulmonary arterial tree. *J Appl Physiol* 1999;86(2):569-83.
6. Souza R, Amato MB, Demarzo SE, Deheinzelin D, Barbas CS, Schettino GP, et al. Pulmonary capillary pressure in pulmonary hypertension. *Crit Care* 2005;9(2):R132-8.
7. Hlastala MP, Glenny, R.W. Vascular structure determines pulmonary blood flow distribution. *News Physiol Sci* 1999;14:182-186.
8. Itoh H, Nishino M, Hatabu H. Architecture of the lung: morphology and function. *J Thorac Imaging* 2004;19(4):221-7.
9. Cristopher A. Dawson GSK, John H. Linehan. Complexity and structure - function relationships in the pulmonary arterial tree. In: Hlastala MP, editor. *Complexity in structure and function of the lungs*. New York: Marcel Dekker Inc; 1998. p. 401-426.

10. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994;330(20):1431-8.
11. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):40S-47S.
12. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):5S-12S.
13. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351(16):1655-65.
14. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351(14):1425-36.
15. McGoon M, Gutterman, D, Steen, V, Barst, R, McCrory, D, Terry, F, Loyd, J. Screening, early detection and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004;126:14S-34S.
16. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334(5):296-302.
17. Barst RJ, Rich S, Widlitz A, Horn EM, McLaughlin V, McFarlin J. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Chest* 2002;121(6):1860-8.

18. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(4):441-7.
19. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358(9288):1119-23.
20. Channick RN, Rubin LJ. New and experimental therapies for pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001;22(3):539-45.
21. Channick R, Badesch DB, Tapson VF, Simonneau G, Robbins I, Frost A, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a placebo-controlled study. *J Heart Lung Transplant* 2001;20(2):262-263.
22. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346(12):896-903.
23. Tuder R, Lee S, Cool CC. Histopathology of pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114(1S-6S).
24. Robbins I, Barst, RJ, Rubin, LJ. Pulmonary vasoreactivity in PPH. *J Am Coll Cardiol* 2001;28:1267-1268.
25. Stewart D, Levy, RD, Cermacek, P, Langleben, D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease. *Ann Intern Med* 1991;114:464-469.

26. Christman B, McPherson, CD, Newman, JH, King, GA, Bernard, GR, Groves, BM. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:70-75.
27. Hasunuma K, Rodman, DM, McMurtry, I. Effects of K channel blockers on vascular tone in the perfused rat lung. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:884-887.
28. Souza R. Vasoconstrição e remodelação vascular na hipertensão pulmonar. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2000;5:628-35.
29. Davie NJ, Crossno JT, Jr., Frid MG, Hofmeister SE, Reeves JT, Hyde DM, et al. Hypoxia-induced pulmonary artery adventitial remodeling and neovascularization: contribution of progenitor cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;286(4):L668-78.
30. Chemla D, Castelain V, Herve P, Lecarpentier Y, Brimiouille S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002;20(5):1314-31.
31. Weir EK, Rubin LJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. The acute administration of vasodilators in primary pulmonary hypertension. Experience from the National Institutes of Health Registry on Primary Pulmonary Hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(6):1623-30.
32. Philippe Jolliet PB, Jean-Benoit Thorens, Marc Ritz, Jean-Claude Chevrolet. Nitric oxide and prostacyclin as test agents of vasoreactivity in severe precapillary hypertension: predictive ability and consequences on haemodynamics and gas exchange. *Thorax* 1997;52:369-372.

33. Sitbon O, Brenot F, Denjean A, Bergeron A, Parent F, Azarian R, et al. Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension. A dose-response study and comparison with prostacyclin. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(2 Pt 1):384-9.
34. Souza R, Amato, MBP, Demarzo, SE, Barbas, CSV, Deheinzelin, D, Caruso, P, Carvalho, CRR. Ação da adenosina na circulação pulmonar de pacientes com hipertensão pulmonar primária. *J Bras Pneumol* 2005;31(1):20-24.
35. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115(5):343-9.
36. Sitbon O, Humbert M, Jais X, loos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-Term Response to Calcium Channel Blockers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2005.
37. Costa E, Jardim, C, Bogossian, HB, Amato, MBP, Carvalho, CRR, Souza, R. Acute vasodilator test in pulmonary arterial hypertension: evaluation of two response criteria. *Vasc Pharmacol* 2005;in press.
38. Souza R, Bogossian HB, Humbert M, Jardim C, Rabelo R, Amato MB, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide as a haemodynamic marker in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;25(3):509-13.
39. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327(2):76-81.

40. Reuben S. Compliance of the human pulmonary arterial system in disease. *Circ Research* 1971;29:40-50.
41. Harris P, Heath D, Apostolopoulos A. Extensibility of the human pulmonary trunk. *Br Heart J* 1965;27(5):651-9.
42. Casalino E, Laissy JP, Soyer P, Bouvet E, Vachon F. Assessment of right ventricle function and pulmonary artery circulation by cine-MRI in patients with AIDS. *Chest* 1996;110(5):1243-7.
43. Bogren HG, Klipstein RH, Mohiaddin RH, Firmin DN, Underwood SR, Rees RS, et al. Pulmonary artery distensibility and blood flow patterns: a magnetic resonance study of normal subjects and of patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 1989;118(5 Pt 1):990-9.
44. Berger RM, Cromme-Dijkhuis AH, Hop WC, Kruit MN, Hess J. Pulmonary arterial wall distensibility assessed by intravascular ultrasound in children with congenital heart disease: an indicator for pulmonary vascular disease? *Chest* 2002;122(2):549-57.
45. Prince MR, Alderson PO, Sostman HD. Chronic pulmonary embolism: combining MR angiography with functional assessment. *Radiology* 2004;232(2):325-6.
46. Kuehne T, Yilmaz S, Steendijk P, Moore P, Groenink M, Saaed M, et al. Magnetic resonance imaging analysis of right ventricular pressure-volume loops: in vivo validation and clinical application in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;110(14):2010-6.
47. Boxt LM, Katz J, Kolb T, Czegledy FP, Barst RJ. Direct quantitation of right and left ventricular volumes with nuclear magnetic resonance imaging in

patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(7):1508-15.

48. Kruger S, Haage P, Hoffmann R, Breuer C, Bucker A, Hanrath P, et al. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension and pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *Chest* 2001;120(5):1556-61.

49. Kauczor HU, Kreitner KF. Contrast-enhanced MRI of the lung. *Eur J Radiol* 2000;34(3):196-207.

50. Paz R, Mohiaddin RH, Longmore DB. Magnetic resonance assessment of the pulmonary arterial trunk anatomy, flow, pulsatility and distensibility. *Eur Heart J* 1993;14(11):1524-30.

51. Tardivon AA, Mousseaux E, Brenot F, Bittoun J, Jolivet O, Bourroul E, et al. Quantification of hemodynamics in primary pulmonary hypertension with magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(4):1075-80.

52. Mousseaux E, Tasu JP, Jolivet O, Simonneau G, Bittoun J, Gaux JC. Pulmonary arterial resistance: noninvasive measurement with indexes of pulmonary flow estimated at velocity-encoded MR imaging--preliminary experience. *Radiology* 1999;212(3):896-902.

53. Saba TS, Foster J, Cockburn M, Cowan M, Peacock AJ. Ventricular mass index using magnetic resonance imaging accurately estimates pulmonary artery pressure. *Eur Respir J* 2002;20(6):1519-24.

54. Cooper LT, Cooke JP, Dzau VJ. The vasculopathy of aging. *J Gerontol* 1994;49(5):B191-6.

55. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor? *Am J Epidemiol* 1994;140(8):669-82.
56. Hoeper MM, Tongers J, Leppert A, Baus S, Maier R, Lotz J. Evaluation of right ventricular performance with a right ventricular ejection fraction thermodilution catheter and MRI in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2001;120(2):502-7.
57. Hoeper MM, Oudiz RJ, Peacock A, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE, et al. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):48S-55S.
58. Blyth KG, Groenning BA, Martin TN, Foster JE, Mark PB, Dargie HJ, et al. Contrast enhanced-cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2005; e-pub, 17 May 2005.
59. Pinsky MR. Recent advances in the clinical application of heart-lung interactions. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:26-31.
60. Lorenz CH, Walker ES, Morgan VL, Klein SS, Graham TP, Jr. Normal human right and left ventricular mass, systolic function, and gender differences by cine magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 1999;1(1):7-21.

* De acordo com

Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

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