

Valor Prognóstico da Resistência Vascular Pulmonar através de Ressonância Magnética em Insuficiência Cardíaca

Prognostic Value of Pulmonary Vascular Resistance by Magnetic Resonance in Systolic Heart Failure

Óscar Fabregat-Andrés^{1,2}, Jordi Estornell-Erill³, Francisco Ridocci-Soriano^{1,4}, José Leandro Pérez-Boscá¹, Pilar García-González³, Rafael Payá-Serrano^{1,4}, Salvador Morell¹, Julio Cortijo^{2,5}

Departamento de Cardiologia – Hospital General Universitario de Valencia¹; Fundación para la Investigación – Hospital General Universitario de Valencia²; Unidad de Imagen Cardíaca – ERESA – Hospital General Universitario de Valencia³; Departamento de Medicina. Universitat de Valencia⁴; Departamento de Farmacología. Universitat de Valencia⁵, Valencia – Espanha

Resumo

Fundamento: A hipertensão pulmonar está associada a mau prognóstico em insuficiência cardíaca. No entanto, o diagnóstico não-invasivo é desafiador na prática clínica.

Objetivo: Avaliar a utilidade prognóstica da estimativa não-invasiva das resistências vasculares pulmonares (RVP) medidas através de ressonância magnética cardiovascular na previsão de desfechos cardiovasculares adversos em insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER).

Métodos: Registro prospectivo de pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 40% internados recentemente por insuficiência cardíaca descompensada, durante três anos. As RVP foram calculadas com base na fração de ejeção do ventrículo esquerdo e velocidade média do fluxo na artéria pulmonar estimada por ressonância magnética cardíaca. Durante a evolução, reinternação por insuficiência cardíaca e mortalidade por todas as causas foram consideradas eventos adversos.

Resultados: Foram incluídos 105 pacientes (FEVE média de $26,0 \pm 7,7\%$, etiologia isquêmica em 43%). Os valores de RVP nos pacientes que apresentaram eventos adversos durante o seguimento em longo prazo foram mais altos ($6,93 \pm 1,9$ versus $4,6 \pm 1,7$ unidades Wood estimadas (uWe), $p < 0,001$). Na análise de regressão multivariada de Cox, $RVP \geq 5$ eWu (valor de corte segundo a curva ROC) mostrou-se independentemente associada a um maior risco de eventos adversos aos 9 meses de seguimento (RR = 2,98; IC 95% = 1,12-7,88; $p < 0,03$).

Conclusões: Em pacientes com ICFER, a presença de $RVP \geq 5,0$ uW está associada a uma evolução clínica significativamente pior. A estimativa não-invasiva da RVP através de ressonância magnética cardíaca pode ser útil na estratificação de risco em ICFER, independentemente da etiologia, presença de realce tardio pelo gadolínio ou FEVE. (Arq Bras Cardiol. 2016; 106(3):226-235)

Palavras-chave: Resistência Vascular; Hipertensão Pulmonar; Insuficiência Cardíaca; Prognóstico; Espectroscopia de Ressonância Magnética.

Abstract

Background: Pulmonary hypertension is associated with poor prognosis in heart failure. However, non-invasive diagnosis is still challenging in clinical practice.

Objective: We sought to assess the prognostic utility of non-invasive estimation of pulmonary vascular resistances (PVR) by cardiovascular magnetic resonance to predict adverse cardiovascular outcomes in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).

Methods: Prospective registry of patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) < 40% and recently admitted for decompensated heart failure during three years. PVR were calculated based on right ventricular ejection fraction and average velocity of the pulmonary artery estimated during cardiac magnetic resonance. Readmission for heart failure and all-cause mortality were considered as adverse events at follow-up.

Results: 105 patients (average LVEF $26.0 \pm 7.7\%$, ischemic etiology 43%) were included. Patients with adverse events at long-term follow-up had higher values of PVR (6.93 ± 1.9 vs. 4.6 ± 1.7 estimated Wood Units (eWu), $p < 0.001$). In multivariate Cox regression analysis, $PVR \geq 5$ eWu (cutoff value according to ROC curve) was independently associated with increased risk of adverse events at 9 months follow-up (HR 2.98; 95% CI 1.12-7.88; $p < 0.03$).

Conclusions: In patients with HFrEF, the presence of $PVR \geq 5.0$ Wu is associated with significantly worse clinical outcome at follow-up. Non-invasive estimation of PVR by cardiac magnetic resonance might be useful for risk stratification in HFrEF, irrespective of etiology, presence of late gadolinium enhancement or LVEF. (Arq Bras Cardiol. 2016; 106(3):226-235)

Keywords: Vascular Resistance; Hypertension, Pulmonary; Heart Failure; Prognosis; Magnetic Resonance Spectroscopy.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Óscar Fabregat Andrés •

Consórcio Hospital Universitário Geral de Valência. Serviço de Cardiologia. Av Tres Cruces, 2. Código Postal: 46014, Valência – Espanha

E-mail: osfabregat@gmail.com

Artigo recebido em 05/02/15; revisado em 23/08/15; aceito em 24/08/15.

DOI: 10.5935/abc.20160020

Introdução

A ocorrência de hipertensão pulmonar (HP) é considerada um indicador de mau prognóstico na evolução de insuficiência cardíaca (IC) crônica com fração de ejeção reduzida (ICFER).¹⁻³ Além de pressões venosas pulmonares aumentadas secundariamente a pressões do ventrículo esquerdo ao final da diástole persistentemente elevadas, alguns pacientes também desenvolvem anormalidades na estrutura da artéria pulmonar (AP) que levam a um aumento na resistência vascular pulmonar (RVP).⁴ A presença desta contribuição pré-capilar à HP foi recentemente associada a um pior prognóstico em IC avançada.⁵

Na prática clínica, a estimativa da pressão arterial pulmonar sistólica (PAPs) e de outros parâmetros de Doppler ecocardiografia é amplamente utilizada na identificação de HP em pacientes portadores de ICFER.⁶⁻⁹ Entretanto, a inconsistência desses métodos é bem estabelecida, e a cateterização do coração direito continua sendo o padrão-ouro para firmar o diagnóstico de HP, apesar da exposição à radiação e dos riscos associados a procedimentos invasivos.

A ressonância magnética cardiovascular (RMC), no entanto, possibilita uma avaliação não-invasiva abrangente da anatomia e da função tanto do ventrículo direito quanto da artéria pulmonar. Além disso, a avaliação por realce tardio pelo gadolínio (RTG) tornou-se essencial na estratificação de risco de pacientes com IC crônica.^{10,11} Com base em métodos não-invasivos precisos para a medição de RVP descritos anteriormente,^{12,13} recentemente descrevemos o valor prognóstico da RVP em pacientes portadores de insuficiência cardíaca internados por descompensação aguda.¹⁴ Na presente análise, focamos no grupo de pacientes com disfunção sistólica para avaliar se, neste contexto, essa medição mantém sua utilidade prognóstica.

Métodos

População de pacientes

Foram incluídos prospectivamente 105 pacientes consecutivos (idade média de $65,7 \pm 11,7$ anos, 72% homens) encaminhados à nossa unidade de exames de imagem cardíaca entre março de 2011 e abril de 2014. Desses, 84 eram provenientes de nossa análise anterior no contexto de IC com fração de ejeção tanto preservada quanto reduzida.¹⁴ Todos os pacientes haviam sido internados recentemente por IC descompensada em diferentes hospitais da área de referência e submetidos a RMC segundo critérios clínicos para a avaliação de IC crônica quando estáveis, quer durante a internação quer durante as duas primeiras semanas após a alta. Apenas os pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 40\%$, conforme estimado pela RMC, foram incluídos nesta análise. O diagnóstico de IC foi estabelecido como recomendado por diretrizes vigentes.^{3,15} Foi obtido consentimento livre e esclarecido de cada paciente antes da realização da RMC.

Variáveis clínicas

Foram analisados os antecedentes clínicos de todos os pacientes, registrando-se os fatores de risco cardiovasculares

e medicações. Os valores dos exames de sangue relevantes (hemoglobina e creatinina à internação) também foram registrados, assim como parâmetros eletrocardiográficos importantes (duração do complexo QRS e presença de fibrilação atrial ou bloqueio de ramo esquerdo).

Coronariografia

Todos os pacientes foram submetidos a coronariografia em nosso serviço como hospital de referência durante ou antes da internação atual. Os dados da coronariografia foram registrados para definir etiologia isquêmica da IC, de acordo com os critérios de Felker et al.:¹⁶ antecedente de infarto ou revascularização do miocárdio, estenose da coronária esquerda ou da descendente anterior esquerda proximal $\geq 75\%$, ou estenose de dois ou mais vasos epicárdicos $\geq 75\%$.

Ecocardiografia

Os dados ecocardiográficos que seriam analisados foram registrados a partir de exames realizados à admissão. Foram analisados a FEVE, diâmetros sistólico e diastólico finais do ventrículo esquerdo, excursão sistólica do plano do anel tricúspide, relação E/e' e PAPs, embora a FEVE tenha sido o único parâmetro que constava no prontuário de todos os pacientes. As demais variáveis foram consideradas quando disponíveis.

Ressonância magnética cardíaca

RMC foi realizada em um equipamento de 1,5 T (Magnetom Sonata, Siemens, Erlangen, Alemanha). Para as imagens em modo cine, foram usadas sequências de precessão livre em estado de equilíbrio (SPLEE) acopladas ao ECG, em apneia, de forma habitual para aquisição de cortes nos eixos longo e curto e, assim, avaliar a função e volumes ventriculares. Foi usado um modelo padrão de 17 segmentos cardíacos para segmentação e avaliação de áreas de imagens de RTG¹⁷ adquiridas após injeção endovenosa de gadobenato de dimeglumina 0,5 M (0,15 mL/kg). As áreas de necrose ou fibrose foram avaliadas através de sequências SPLEE de inversão-recuperação (tempo de repetição 2,9-3,9 ms, tempo eco 1,5-2,0 ms, ângulo de inclinação de 45-90°, espessura dos cortes de 6 mm com intervalo entre cortes de 4 mm, resolução especial no plano de 1,5-2,0 mm, resolução temporal de 35-45 ms) dez minutos após administração de contraste, ajustando-se o tempo de inversão (entre 250 e 300 ms, geralmente) para anular o miocárdio normal. As imagens de fluxo foram obtidas perpendicularmente ao tronco da AP, com uma sequência de gradiente eco com velocidade codificada usando um limite superior de velocidade de 150 cm/s (ou a mínima velocidade sem que houvesse distorção do sinal). Dois cortes ortogonais e duplo oblíquo orientados ao longo da AP principal foram adquiridos com sequência SPLEE em modo cine e usadas como referência para prescrever o plano perpendicular ao tronco da AP para a aquisição de imagens de contraste de fase. Esses parâmetros foram aplicados da forma habitual: tempo de repetição/tempo de eco de 5,9-7,5/3,1-6,5 ms, espessura do corte de 6 mm, resolução no plano de 1,5-3 mm, 20 fases cardíacas reconstruídas, e resolução temporal de 55-105 ms.

As imagens foram analisadas por um único cardiologista especializado em imagens cardíacas através de um software específico (Argus®, Simens, Erlangen, Alemanha). Os cortes no eixo curto foram utilizados para o cálculo das frações de ejeção e dos volumes ventriculares, através do método de Simpson. O RTG do miocárdio foi identificado visualmente pelo especialista em RMC que desconhecia os dados hemodinâmicos e ecocardiográficos, considerando-se tanto a presença (padrões isquêmico e não-isquêmico) como a distribuição do RTG (número de segmentos miocárdicos com RTG). Os cortes transversais da AP foram delineados em cada fase cardíaca para estimar a área e fluxo na AP e calcular as velocidades de pico e média durante o ciclo cardíaco completo, áreas mínima e máxima, e volume ejetado líquido da AP (Figura 1). Os volumes ventriculares, frações de ejeção e área da AP foram ajustados por superfície corpórea.

A RVP foi calculada usando a fórmula descrita anteriormente: RVP (em unidades Wood estimadas [uWe]) = $19,38 - [4,62 \times \text{velocidade média da AP Ln (em cm/s)}] - [0,08 \times \text{fração de ejeção do ventrículo direito (FEVD) (em \%)}]$.¹²

Seguimento clínico

Reinternação por IC e mortalidade por todas as causas foram consideradas eventos adversos maiores no seguimento. A associação dos dois eventos foi considerada como desfecho primário. Os dados foram coletados de prontuários eletrônicos centralizados compartilhados por todos os hospitais envolvidos.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas em números absolutos e porcentagens, e as variáveis contínuas, em média \pm desvio padrão. Foi usado o teste de Kolmogorov-Smirnov

para normalidade da distribuição. Os pacientes foram inicialmente divididos em tercís, de acordo com o valor da RVP à RMC. As comparações entre grupos foram feitas através da análise de variância (ANOVA de um fator, com múltiplas comparações *post-hoc* através do teste de Bonferroni), e o papel prognóstico foi avaliado através da construção da curva de sobrevivência de Kaplan-Meier. Na sequência, a amostra foi dividida em dois grupos de acordo com o valor de corte ideal para RVP, calculado pela curva ROC (*receiver operating characteristic*) para a previsão do desfecho primário durante o seguimento. As comparações entre os dois grupos foram feitas usando-se o teste do qui quadrado ou teste t de Student não pareado, conforme adequado.

Foi realizado um modelo de regressão de Cox multivariado com todas as variáveis com valor de $p < 0,10$ na análise univariada para definir a utilidade prognóstica da RVP. Foram novamente construídas curvas de sobrevivência de acordo com o ponto de corte da RVP usando o método de Kaplan-Meier comparado pelo teste de Log-rank.

Todos os testes foram bicaudais, e valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. As análises estatísticas foram feitas através do software SPSS® (versão 17.0).

Resultados

Características iniciais dos pacientes de acordo com a RVP

As características iniciais dos pacientes de acordo com tercís de RVP são apresentados na Tabela 1. Encontramos uma população do estudo medicada da forma ideal, com uma FEVE média à RMC de $26,0 \pm 7,7\%$, 43% com IC de etiologia isquêmica, e 29% dos pacientes com fibrilação atrial. Não foram

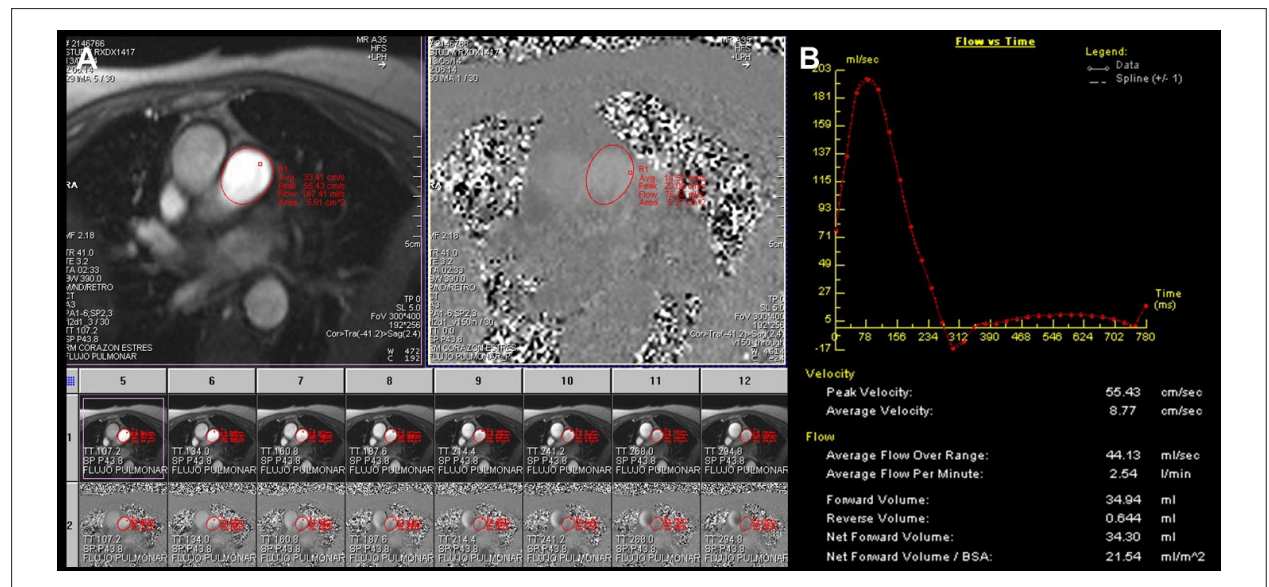


Figura 1 – Ressonância magnética cardíaca de uma paciente representativa com resistências vasculares pulmonares altas. Paciente do sexo feminino, 72 anos de idade, com miocardiopatia dilatada não isquêmica e disfunção sistólica biventricular (fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 33% e fração de ejeção do ventrículo direito de 40%). (A) Imagens de contraste de fase para quantificação das velocidades de fluxo na artéria pulmonar. (B) Análise off-line da taxa de fluxo na artéria pulmonar versus tempo, para calcular velocidades e fluxos.

Tabela 1 – Características gerais dos pacientes de acordo com os tercís de resistência vascular pulmonar por ressonância magnética cardíaca

	Todos (n = 105)	1º tercíl (RVP ≤ 4 uW) (n = 35)	2º tercíl (RVP > 4 ≤ 6 uW) (n = 35)	3º tercíl (RVP > 6 uW) (n = 35)	valor de p
Idade	65,7 ± 11,7	67,2 ± 9,8	66,1 ± 11,8	63,8 ± 13,6	0,48
Homens, n (%)	76 (73)	28 (80)	27 (77)	21 (60)	0,13
Hipertensão, n (%)	72 (69)	22 (63)	25 (71)	25 (71)	0,79
Diabetes, n (%)	48 (46)	16 (46)	15 (43)	17 (48)	0,93
Dislipidemia, n (%)	50 (48)	14 (40)	18 (52)	18 (52)	0,67
Antecedente de tabagismo, n (%)	76 (73)	28 (80)	26 (74)	22 (63)	0,42
Etiologia isquêmica (%)	47 (43)	14 (40)	19 (56)	14 (40)	0,36
Medicação, n (%)					
Betabloqueadores	92 (88)	31 (88)	30 (85)	31 (88)	0,78
IECA ou ARA-II	102 (97)	35 (100)	34 (97)	33 (94)	0,45
Diuréticos	105 (100)	35 (100)	35 (100)	35 (100)	1,00
Antagonistas da aldosterona	55 (53)	16 (46)	16 (46)	23 (67)	0,18
Anticoagulantes	24 (23)	7 (20)	7 (20)	10 (28)	0,45
Valores sanguíneos					
Hemoglobina (g/dL)	12,8 ± 1,8	13,2 ± 1,6	12,5 ± 1,9	12,9 ± 1,8	0,44
Creatinina (g/dL)	1,09 ± 0,4	1,00 ± 0,2	1,15 ± 0,5	1,06 ± 0,3	0,17
Eletrocardiograma					
Fibrilação atrial, n (%)	30 (29)	8 (23)	9 (25)	13 (37)	0,22
BRE, n (%)	28 (26)	10 (40)	10 (28)	8 (23)	0,59
Complexo QRS (ms)	105,6 ± 25,5	105,3 ± 26,4	110,5 ± 25,1	101,5 ± 25,6	0,41

RVP: Resistência vascular pulmonar; IECA: Inibidor da enzima conversora de angiotensina; ARA-II: Antagonista do receptor de angiotensina II; BRE: Bloqueio de ramo esquerdo. Dados quantitativos expressos como média ± desvio padrão.

encontradas diferenças entre os grupos quanto aos fatores de risco cardiovasculares, medicações, valores laboratoriais ou parâmetros do ECG.

Foi encontrada pior função ventricular e diâmetros e volumes ventriculares maiores, estimados por RMC, nos pacientes dos tercís superiores (Tabela 2). Foi também observado um aumento significativo da PAPs à ecocardiografia nesses pacientes ($63,5 \pm 14,6$ mmHg no terceiro tercíl versus $38,6 \pm 13,2$ mmHg no primeiro tercíl, $p = 0,03$; com base em dados disponíveis).

Impacto prognóstico da RVP estimada por RMC

Os pacientes que apresentaram o desfecho primário durante o seguimento de longo prazo mostraram valores mais altos de RVP calculada por RMC ($6,93 \pm 1,9$ versus $4,6 \pm 1,7$ uWe, $p < 0,001$). Quando analisamos a probabilidade de sobrevivência livre de reinternações por insuficiência cardíaca e mortalidade por todas as causas de acordo com os tercís de RVP, os pacientes nos tercís superiores apresentaram uma probabilidade significativamente maior de atingir o evento adverso composto (Figura 2).

Análise univariada

A análise univariada de todos os fatores de risco cardiovasculares e parâmetros de ecocardiografia e RMC são mostrados na Tabela 3. Assim, os preditores univariados (com $p < 0,1$) do desfecho primário incluíram idade, fibrilação atrial, diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo à ecocardiografia, volumes diastólicos finais dos ventrículos esquerdo e direito avaliados por RMC, e RVP. Embora o valor de p estivesse acima desse limite, o tamanho semiquantitativo do RTG (medido pelo número de segmentos com RTG) também foi incluído, dado seu forte valor prognóstico em pacientes com ICFe.

RVP ≥ 5 uW como preditor independente de resultados adversos

A fim de estabelecer o valor de corte ideal para RVP na predição de eventos adversos durante o seguimento, realizou-se uma curva ROC considerando o desfecho primário como resultado clínico (ponto de corte da RVP: 5,0 uWe, área sob a curva de 0,81 [intervalo de confiança de 95% de 0,72-0,89, $p < 0,001$]). As características gerais dos dois grupos de acordo com este valor de corte estão resumidas

Tabela 2 – Parâmetros de ecocardiografia e ressonância magnética cardíaca de acordo com os tercís de resistência vascular pulmonar

	Todos (n = 105)	1º tercíl (RVP ≤ 4 uW) (n = 35)	2º tercíl (RVP > 4 ≤ 6 uW) (n = 35)	3º tercíl (RVP > 6 uW) (n = 35)	Valor de p
Ecocardiografia					
FEVE (%)	27,4 ± 10,9	27,7 ± 13,5	27,1 ± 10,5	26,8 ± 10,4	0,76
VDFVE (mm) ^(a)	60,3 ± 7,3	57,2 ± 5,0	59,1 ± 6,4	63,2 ± 8,2	0,10
DSFVE (mm) ^(b)	48,3 ± 7,9	46,5 ± 5,9	47,8 ± 7,0	49,7 ± 9,8	0,52
ESPAT (mm) ^(c)	16,7 ± 5,1	19,0 ± 5,5	16,2 ± 5,3	16,6 ± 5,1	0,72
PAPs (mmHg) ^(d)	51,6 ± 13,7	38,6 ± 13,2	49,3 ± 12,2	63,5 ± 14,6	0,03
Ressonância cardíaca					
FEVE (%)	26,0 ± 7,7	30,0 ± 6,6	24,9 ± 8,1	23,1 ± 6,6	< 0,001
FEVD (%)	44,8 ± 17,2	55,6 ± 15,0	47,3 ± 12,1	31,5 ± 15,0	< 0,001
VDFVEi (%)	132,7 ± 39,5	122,0 ± 37,0	130,8 ± 38,8	145,3 ± 40,2	0,043
VSFVEi (%)	98,2 ± 37,0	85,8 ± 33,4	99,0 ± 33,3	109,9 ± 40,8	0,023
VDFVDi (%)	71,7 ± 28,7	60,9 ± 26,1	71,8 ± 22,1	82,9 ± 33,2	0,007
VSFVDi (%)	41,0 ± 23,7	28,1 ± 15,6	38,1 ± 15,5	56,6 ± 28,3	< 0,001
Presença de RTG, n (%)	67 (64)	18 (51)	27 (77)	22 (63)	0,08
Nº de segmentos com RTG	2,2 ± 2,3	2,2 ± 2,7	2,3 ± 1,9	2,1 ± 2,3	0,92
RVP (uW)	5,42 ± 2,1	3,30 ± 0,9	5,19 ± 0,6	7,77 ± 1,4	< 0,001

FEVE e FEVD: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo e direito; DDFVE e DSFVE: Diâmetros diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo; ESPAT: Excursão sistólica no plano do anel tricúspide; PAPs: Pressão da artéria pulmonar sistólica; VDFVEi e VSFVEi: Volume diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo indexado por superfície corpórea; VDFVDi e VSFVDi: Volume diastólico e sistólico final do ventrículo direito indexado por superfície corpórea; RTG: Realce tardio pelo gadolínio; RVP: Resistência vascular pulmonar; uW: Unidades Wood; NS: Não significativo. Dados quantitativos expressos como média ± desvio padrão. *Dados disponíveis de: (a) 71 pacientes (b) 65 pacientes (c) 31 pacientes (d) 48 pacientes.

na Tabela 4. Observou-se uma maior prevalência de fibrilação atrial quando os fatores de risco cardiovasculares foram comparados. Como esperado, os pacientes com RVP ≥ 5,0 uWe também apresentaram pior função sistólica biventricular e maiores volumes ventriculares, com tendência a uma presença mais frequente de RTG à RMC.

Para avaliar se esse valor de corte da RVP tinha impacto prognóstico independente durante o seguimento, realizou-se uma análise de risco proporcional de Cox incluindo todos os fatores significativos na análise univariada (Tabela 5). Na sequência, tanto a RVP ≥ 5,0 uWe (RR 3,95; IC 95% 1,49-10,49; p = 0,006) quanto o tamanho semiquantitativo do RTG (RR 1,18; IC 95% 1,01-1,37; p = 0,032) permaneceram estatisticamente significativos.

Num seguimento médio de 9,1 (1-38) meses, os pacientes com RVP ≥ 5,0 uWe apresentaram um prognóstico significativamente pior, como mostrado pelas curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, tanto por reinternação por IC (teste de log rank, p = 0,001) quanto por mortalidade por todas as causas (teste de log rank, p = 0,043) e risco para atingir o desfecho primário (teste de log rank, p < 0,001) (Figura 3).

A maioria dos eventos cardíacos durante o seguimento desses pacientes foi representada por reinternações por IC, como se segue: 5 reinternações por IC sem óbitos em pacientes com RVP mais baixa e 28 reinternações por IC com 5 óbitos naqueles com RVP ≥ 5,0 uWe. Do total de eventos fatais, 3 pacientes haviam sido internados anteriormente por IC aguda descompensada.

Discussão

Seguindo-se à publicação da utilidade prognóstica da RVP estimada por RMC como preditora de eventos adversos em IC crônica, os resultados deste estudo reforçam o valor prognóstico desta técnica no grupo selecionado de pacientes portadores de disfunção sistólica. Assim, pudemos observar que tanto a RVP aumentada à RMC permaneceu como preditor independente de pior prognóstico em seguimento de longo prazo, quanto o tamanho semiquantitativo do RTG e, interessante notar, independentemente da presença de RTG. Na prática clínica, o uso rotineiro desse parâmetro poderia, portanto, fornecer informações prognósticas adicionais valiosas para pacientes portadores de ICFer.

Diagnóstico não-invasivo de HP

O diagnóstico de HP em IC crônica continua sendo desafiador devido à inconsistência da ecocardiografia e dos riscos derivados da cateterização do coração direito, que é usualmente reservada a casos selecionados. Ainda assim, na prática clínica, a PAPs é frequentemente calculada por ecocardiografia a partir da velocidade do jato regurgitante tricúspide como estimativa indireta da presença de HP, embora se saiba que se trata de um método que fornece resultados muito discrepantes e, portanto, não confiáveis, em pacientes com suspeita de HP.

Outros métodos mais precisos como o tempo de aceleração da artéria pulmonar, tempo de relaxamento isovolumétrico

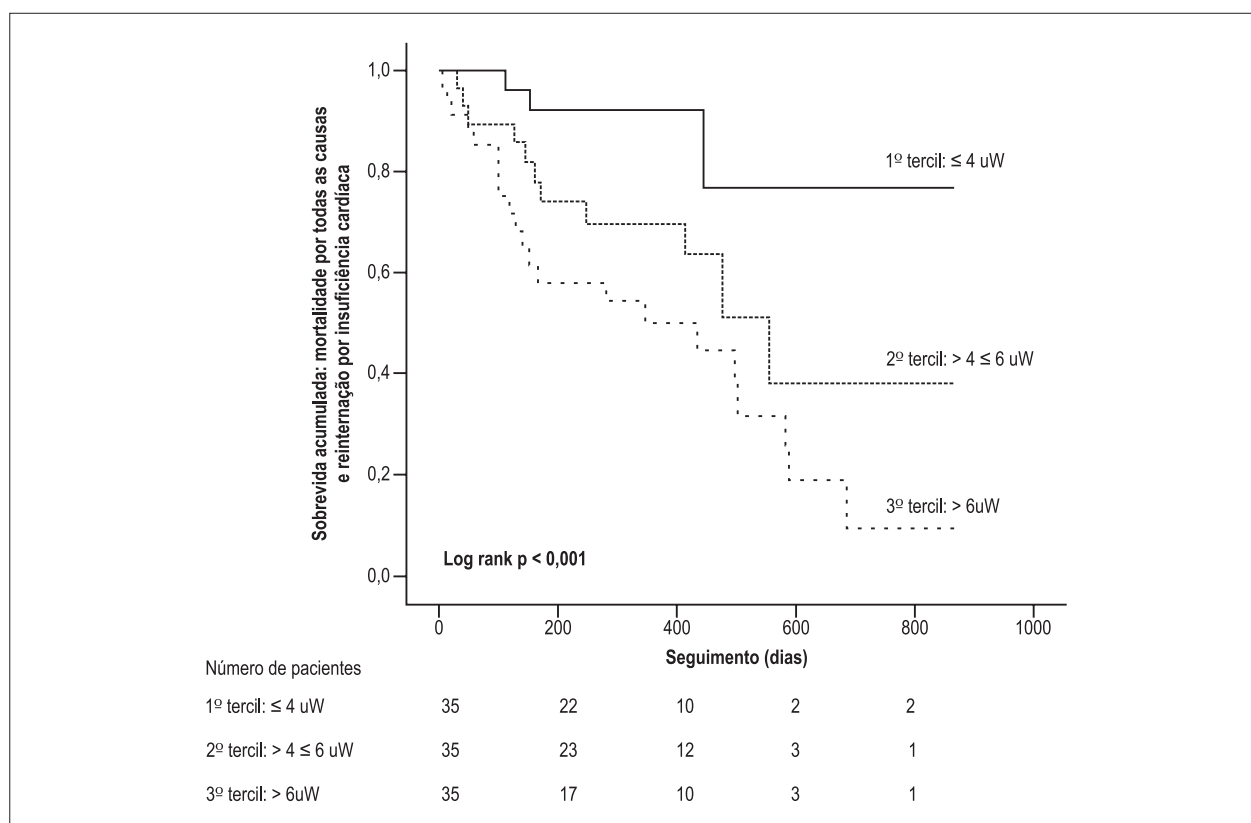


Figura 2 – Tercis de resistência vascular pulmonar e evolução clínica. Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier de acordo com os tercis de resistência vascular pulmonar estimada por ressonância magnética cardíaca, mostrando o tempo até o desfecho primário durante o seguimento. As comparações entre os grupos foram feitas através do teste de Log-rank: $p = 0,033$ entre o primeiro e segundo tercis, $p < 0,001$ entre o primeiro e terceiro tercis, e $p = 0,106$ entre o segundo e o terceiro tercis.

do ventrículo direito, ou a própria RVP, também têm sido descritos, embora sejam sistematicamente negligenciados na prática diária.¹⁸⁻²² De fato, em nosso estudo com dados registrados a partir da prática clínica real, a PAPs foi calculada em apenas 48 dos 105 pacientes, seja porque não houve regurgitação tricúspide significativa, seja por inadequada visualização do ventrículo direito. Isto significa, como mostramos, uma limitação importante da ecocardiografia.

Uma nova ferramenta promissora nesse campo provém da RMC, que permite uma estimativa não-invasiva precisa da RVP, como relatado em estudos anteriores. Em nosso estudo, empregamos o modelo proposto por Garcia-Alvarez et al.,¹² através de uma equação com apenas duas variáveis: FEVD e velocidade média do fluxo na AP. Esse método mostrou bom limite de concordância com RVP quantificada por cateterização do coração direito e permitiu identificar com precisão os pacientes com RVP aumentada (considerada como > 3 uWe). Além disso, esse modelo também se mostrou capaz de monitorar as alterações agudas e crônicas da RVP em um estudo bem desenhado que incluiu uma fase experimental em porcos para avaliar as alterações agudas pós-embolização pulmonar, alterações em série em pacientes portadores de HP crônica, e alterações agudas na RVP durante teste com vasodilatador.²³ Essa capacidade pode, portanto, ser útil na avaliação não-invasiva e no seguimento de pacientes portadores de HP.

Utilidade prognóstica da incorporação da RVP no protocolo de RMC

Em pacientes com ICFer, nos quais a RMC é utilizada rotineiramente para definir a etiologia e a conduta clínica, a inclusão regular da medida da RVP poderia fornecer informações prognósticas adicionais, como descrito anteriormente.¹⁴ A fim de confirmar o papel prognóstico potencial da RVP no grupo de pacientes com FEVE reduzida, aqueles encaminhados à nossa unidade de exames de imagem cardíaca foram seguidos em longo prazo. Verificamos que os pacientes idealmente medicados e portadores de RVP aumentada, de acordo com o valor ideal calculado pela curva ROC, apresentavam pior função sistólica do ventrículo direito e esquerdo e maiores volumes ventricular, além de um risco aumentado para atingir o desfecho primário durante o seguimento. Esse risco aumentado foi testado em análises uni- e multivariada com outros fatores prognósticos bem estabelecidos como FEVE, FEVR, presença e tamanho do RTG ou fibrilação atrial, e a RVP manteve-se como fator preditivo sólido.

Embora a relevância prognóstica da HP em IC crônica seja bem conhecida,^{24,25} poucos estudos avaliaram a relação entre os diferentes subtipos de HP e desfechos clínicos. Nesse aspecto, a presença de um gradiente transpulmonar elevado (> 12 mmHg), que reflete uma contribuição significativa do componente pré-capilar, parece identificar

Tabela 3 – Análise univariada para os eventos adversos totais durante o seguimento

Variável	RR (IC 95%)	Valor de p
Fatores de Risco Cardiovasculares		
Idade	0,96 (0,91-1,01)	0,09
Gênero masculino	1,75 (0,42-7,21)	0,43
Hipertensão	1,37 (0,43-4,33)	0,59
Dislipidemia	0,79 (0,26-2,39)	0,79
Diabetes	1,81 (0,61-5,35)	0,27
Etiologia isquêmica	2,32 (0,72-7,46)	0,15
Fibrilação atrial	6,58 (1,88-19,98)	0,003
Ecocardiografia		
FEVE (%)	0,81 (0,37-1,19)	0,12
DDFVE (mm) ^(a)	2,38 (1,03-5,46)	0,041
ESPAT (mm) ^(b)	0,99 (0,81-1,21)	0,94
PAPs (mmHg) ^(c)	1,03 (0,95-1,12)	0,43
Ressonância magnética cardíaca		
FEVE (%)	1,01 (0,93-1,10)	0,74
VDFVEi (mL/m ²)	1,02 (1,00-1,04)	0,020
FEVD (%)	1,00 (0,96-1,04)	0,78
VDFVDi (mL/m ²)	0,97 (0,95-1,01)	0,08
RVP (uW)	2,31 (1,54-3,46)	< 0,001
Presença de RTG	1,31 (0,44-3,88)	0,61
Número de segmentos com RTG	1,11 (0,94-1,33)	0,21

FEVE e FEVD: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo e direito; DDFVE: Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; ESPAT: Excursão sistólica no plano do anel tricúspide; PAPs: Pressão da artéria pulmonar sistólica; VDFVEi e VDFVDi: Volume diastólico final do ventrículo esquerdo e direito indexados por superfície corpórea; RVP: Resistência vascular pulmonar; uW: Unidades Wood; RTG: Realce tardio pelo gadolínio. *Dados disponíveis de: (a) 71 pacientes (b) 31 pacientes (c) 48 pacientes.

um subgrupo com prognóstico particularmente pior.^{4,5} Esse tipo de HP reativa é comum entre pacientes com IC aguda descompensada e, portanto, levando-se em consideração as taxas de mortalidade aumentadas observadas neste subgrupo de pacientes, é essencial identificá-los em um estágio precoce. Portanto, a estimativa não-invasiva da RVP por RMC poderia surgir como uma nova ferramenta clínica neste contexto.

Uma vez que a maioria dos estudos anteriores que avaliaram a relação entre HP e desfechos adversos geralmente empregaram parâmetros não-invasivos tais como PAPs, as diferentes contribuições dos componentes pré- e pós-capilar não puderam ser adequadamente avaliadas até o momento.²⁶ Tanto em nosso estudo anterior¹⁴ como no presente, pudemos avaliar indiretamente a contribuição pré-capilar para a HP através da estimativa da RVP, que está intimamente relacionada a um tônus vascular pulmonar aumentado. Assim, verificamos que a RVP por RMC foi superior na predição de resultados adversos em seguimento de longo prazo, em comparação com a PAPs por ecocardiografia e outros fatores de risco consolidados como a FEVE, presença de RTG, ou fibrilação atrial.

Ainda que a avaliação do RTG por RMC tenha se tornado uma ferramenta essencial na avaliação de pacientes com IC nos últimos anos, entre outras variáveis com valor prognóstico consistentemente estabelecido tais como FEVE, duração de QRS ou classe funcional da *New York Heart Association*, nossos resultados sugerem que a inclusão da medida da RVP no protocolo padrão de RMC possa contribuir para a estratificação prognóstica de pacientes portadores de ICFer.

Limitações do estudo

A principal limitação do estudo foi determinada pelo processo de inclusão de pacientes e subsequente análise dos dados clínicos e ecocardiográficos. Embora a inclusão tenha sido prospectiva, os pacientes foram encaminhados de diferentes centros à nossa unidade de exames de imagem cardíaca e, portanto, não havia um protocolo de registro de dados relacionados a exames de sangue, ecocardiografia ou conduta clínica. Esse processo levou à perda de dados de alguns parâmetros ecocardiográficos importantes que, consequentemente, não foram incluídos nas análises uni- e multivariadas, como descrito em métodos.

Tabela 4 – Características gerais dos pacientes de acordo como o valor de corte ideal para resistência vascular pulmonar para predição de eventos adversos durante o seguimento

	Todos (n = 105)	RVP < 5,0 uW (n = 48)	RVP ≥ 5,0 uW (n = 57)	Valor de p
Idade	65,7 ± 11,7	66,9 ± 9,9	64,6 ± 13,1	0,33
Homens, n (%)	76 (72)	38 (79)	38 (67)	0,15
Hipertensão, n (%)	71 (68)	32 (67)	39 (70)	0,58
Diabetes, n (%)	48 (46)	22 (46)	26 (46)	0,97
Dislipidemia, n (%)	51 (49)	23 (48)	28 (49)	0,90
Etiologia isquêmica (%)	48(46)	21 (43)	27 (48)	0,64
Fibrilação atrial, n (%)	30 (29)	8 (16)	22 (38)	0,03
Ecocardiografia				
FEVE (%)	27,4 ± 10,9	30,7 ± 13,1	26,1 ± 9,7	0,10
DDFVE (mm) ^(a)	60,2 ± 7,2	56,8 ± 4,6	61,6 ± 7,6	0,01
DSFVE (mm) ^(b)	48,3 ± 7,9	44,2 ± 6,3	49,8 ± 8,0	0,01
ESPAT (mm) ^(c)	16,9 ± 5,1	18,0 ± 4,9	16,5 ± 5,2	0,60
PAPs (mmHg) ^(d)	43,6 ± 13,7	39,3 ± 13,3	51,2 ± 14,3	0,13
Ressonância magnética cardíaca				
FEVE (%)	26,0 ± 7,7	28,9 ± 5,4	22,8 ± 7,2	< 0,001
FEVD (%)	44,8 ± 17,2	54,5 ± 13,5	36,7 ± 15,7	< 0,001
VDFVEi (mL/m ²)	132,7 ± 39,5	124,8 ± 35,3	139,4 ± 41,9	0,06
VSFVEi (mL/m ²)	98,3 ± 37,0	87,9 ± 31,4	107,0 ± 39,3	0,007
VDFVDi (mL/m ²)	71,7 ± 28,7	62,3 ± 24,7	79,6 ± 29,5	0,001
VSFVDi (mL/m ²)	40,1 ± 23,7	29,4 ± 14,9	50,7 ± 25,4	< 0,001
Presença de RTG, n (%)	67 (64)	25 (52)	42 (73)	0,06
Número de segmentos com RTG	2,2 ± 2,3	2,1 ± 2,5	2,2 ± 2,1	0,78
RVP (uW)	5,42 ± 2,1	3,64 ± 0,9	6,93 ± 1,5	< 0,001

FEVE e FEVD: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo e direito; DDFVE e DSFVE: Diâmetros diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo; ESPAT: Excursão sistólica no plano do anel tricúspide; PAPs: Pressão da artéria pulmonar sistólica; VDFVEi e VSFVEi: Volume diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo indexado por superfície corpórea; VDFVDi e VSFVDi: Volume diastólico e sistólico final do ventrículo direito indexado por superfície corpórea; RTG: Realce tardio pelo gadolínio; RVP: Resistência vascular pulmonar; uW: Unidades Wood; NS: Não significativo. *Dados disponíveis de: (a) 71 pacientes (b) 65 pacientes (c) 31 pacientes (d) 48 pacientes.

Tabela 5 – Análise de regressão multivariada de Cox

Variável	RR (IC 95%)	Valor de p
Idade	1,00 (0,97-1,04)	0,87
Fibrilação atrial	1,51 (0,74-3,09)	0,25
VDFVEi (mL/m ²)	1,01 (0,99-1,02)	0,43
VDFVDi (mL/m ²)	1,01 (0,99-1,01)	0,40
Tamanho semiquantitativo do RTG (nº segmentos)	1,18 (1,01-1,37)	0,032
RVP ≥ 5 uW	3,95 (1,49-10,49)	0,006

VDFVEi e VDFVDi: Volume diastólico do ventrículo esquerdo e direito indexado por superfície corpórea; RTG: Realce tardio pelo gadolínio; RVP: Resistência vascular pulmonar; uW: Unidades Wood.

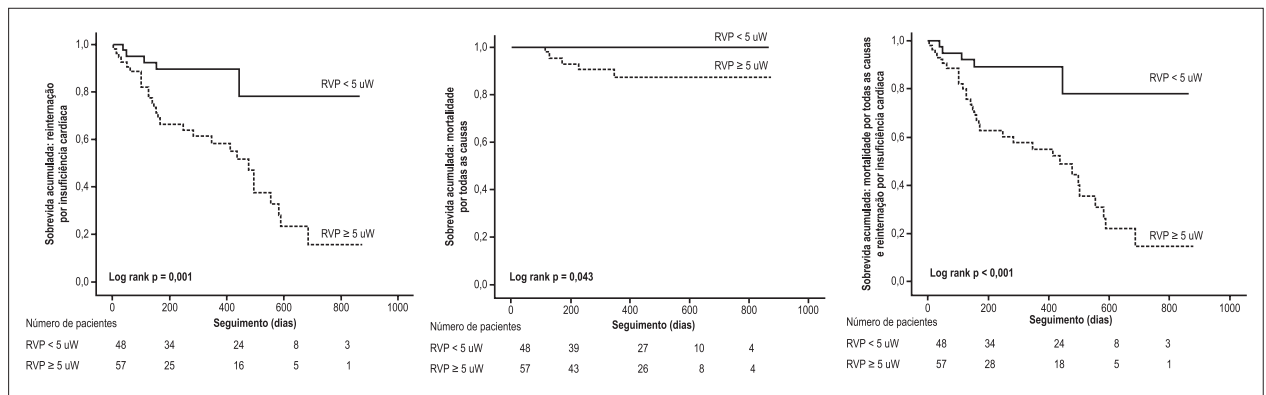


Figura 3 – Resistência vascular pulmonar $\geq 5,0$ uWe é preditiva de pior prognóstico. Curvas de Kaplan-Meier mostram tempo para eventos adversos (reinternação por insuficiência cardíaca, mortalidade por todas as causas, e desfecho primário) de acordo com o valor de corte ideal para RVP.

Nesse aspecto, outra importante limitação advém da estimativa semiquantitativa do tamanho da necrose por RMC. Assim, a estimativa da extensão do RTG pelo número de segmentos e não pela porcentagem de massa miocárdica total provavelmente condicionou os resultados da análise univariada, concedendo-se o sólido valor prognóstico da extensão do RTG nesse contexto.

Para minimizar este problema, essa variável foi incluída na análise multivariada apesar de não ter sido significativa na univariada.

Uma vez que a cateterização do coração direito ainda é o exame de referência para o diagnóstico e seguimento de pacientes com HP, a ausência de dados hemodinâmicos também poderia ser considerada uma limitação do estudo.

Outras limitações importantes são o tamanho reduzido da população do estudo, o período limitado de seguimento, e o fato de ter sido considerada mortalidade por todas as causas em vez de mortalidade cardíaca como evento fatal no desfecho primário. Portanto, serão necessários outros estudos para consolidar o valor prognóstico da RVP por RMC em pacientes portadores de ICFEr.

Conclusões

Em pacientes com ICFEr, a presença de RVP ≥ 5.0 uWe à RMC está associada a uma evolução clínica significativamente pior, considerando-se tanto reinternações por IC quanto mortalidade por todas as causas. A estimativa não-invasiva da RVP por RMC pode ser útil na estratificação de risco em ICFEr, independentemente da etiologia, presença de RTG ou da FEVE.

Agradecimentos

Este trabalho foi financiado pelo Programa Rio Hortega 2013 do Instituto de Saúde Carlos III para Óscar Fabregat-Andrés, e pelo Programa 13 para Francisco Ridocci-Soriano.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fabregat-Andrés O, Estornell-Erill J, Ridocci-Soriano F, Pérez-Boscá JL, García-González P, Payá-Serrano R, Morell S, Cortijo J; Obtenção de dados: Fabregat-Andrés O, Estornell-Erill J, Pérez-Boscá JL, García-González P, Payá-Serrano R; Análise e interpretação dos dados: Fabregat-Andrés O, Estornell-Erill J, García-González P; Análise estatística: Fabregat-Andrés O, Estornell-Erill J; Obtenção de financiamento: Fabregat-Andrés O; Redação do manuscrito: Fabregat-Andrés O, Ridocci-Soriano F.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela Beca Sociedad Española de Cardiología - Investigación Translacional

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2013;1(4):290-9.
2. Aronson D, Darawsha W, Atamma A, Kaplan M, Makhoul BF, Mutlak D, et al. Pulmonary hypertension, right ventricular function, and clinical outcome in acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2013;19(10):665-71.
3. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787-847. Erratum in: *Eur Heart J.* 2013;34(2):158.
4. Aronson D, Eitan A, Drago R, Burger AJ. Relationship between reactive pulmonary hypertension and mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011;4(5):644-50.
5. Chatterjee NA, Upadhyav GA, Singal G, Parks KA, Dec GW, Singh JP, et al. Pre-capillary pulmonary hypertension and right ventricular dilation predict clinical outcome in cardiac resynchronization therapy. *JACC Heart Fail.* 2014;2(3):230-7.
6. Friedberg MK, Feinstein JA, Rosenthal DN. A novel echocardiographic Doppler method for estimation of pulmonary arterial pressures. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(5):559-62
7. Scapellato F, Temporelli PL, Eleuteri E, Corrà U, Imparato A, Giannuzzi P. Accurate noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance by Doppler echocardiography in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(7):1813-9.
8. Yared K, Noseworthy P, Weyman AE, McCabe E, Picard MH, Baggish AL. Pulmonary artery acceleration time provides an accurate estimate of systolic pulmonary arterial pressure during transthoracic echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(6):687-92.
9. Chan KL, Currie PJ, Seward JB, Hagler DJ, Mair DD, Tajik AJ. Comparison of three Doppler ultrasound methods in the prediction of pulmonary artery pressure. *J Am Coll Cardiol.* 1987;9(3):549-54.
10. Kuruville S, Adenaw N, Katwal AB, Lipinski MJ, Kramer CM, Salerno M. Late gadolinium enhancement on CMR predicts adverse cardiovascular outcomes in non-ischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;7(2):250-8.
11. Wong TC, Piehler KM, Zareba KM, Lin K, Phrampus A, Patel A, et al. Myocardial damage detected by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance is associated with subsequent hospitalization for heart failure. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(6):e000416.
12. García-Alvarez A, Fernández-Friera L, Mirelis JG, Sawit S, Nair A, Kallman J, et al. Non-invasive estimation of pulmonary vascular resistance with cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J.* 2011;32(19):2438-45.
13. Swift AJ, Rajaram S, Hurdman J, Hill C, Davies C, Sproson TW, et al. Noninvasive estimation of PA pressure, flow, and resistance with CMR imaging: derivation and prospective validation study from the ASPIRE registry. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(10):1036-47.
14. Fabregat-Andrés O, Estornell-Erill J, Ridocci-Soriano F, García-González P, Bochar-Villanueva B, Cubillos-Arango A, et al. Prognostic value of pulmonary vascular resistance estimated by cardiac magnetic resonance in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(12):1391-9.
15. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-239.
16. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):210-8.
17. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2002;18(1):539-42.
18. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6(4):750-6.
19. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, Berdoff RL, Goldberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6(2):359-65.
20. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(6):1021-7.
21. Haddad F, Zamanian R, Beraud AS, Schnittger I, Feinstein J, Peterson T, et al. A novel non-invasive method of estimating pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(5):523-9. Erratum in: *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(4):376.
22. Vlahos AP, Feinstein JA, Schiller NB, Silverman NH. Extension of Doppler-derived echocardiographic measures of pulmonary vascular resistance to patients with moderate or severe pulmonary vascular disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(6):711-4.
23. García-Alvarez A, Fernández-Friera L, García-Ruiz JM, Nuño-Ayala M, Pereda D, Fernández-Jiménez R, Guzmán G, et al. Noninvasive monitoring of serial changes in pulmonary vascular resistance and acute vasodilator testing using cardiac magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(17):1621-31.
24. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, Kjoller E, Køber L, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2007;99(8):1146-50.
25. Damy T, Goode KM, Kallvikbacka-Bennett A, Lewinter C, Hobkirk J, Nikitin NP, et al. Determinants and prognostic value of pulmonary arterial pressure in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2010;31(18):2280-90.
26. Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, Nkomo VT, Lam CS, Weston SA, et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(3):222-31.