

Eliauria Rosa Martins

**Avaliação da elastografia hepática como novo marcador de disfunção do
ventrículo direito na hipertensão pulmonar**

**São Paulo
2024**

Eliauria Rosa Martins

**Avaliação da elastografia hepática como novo marcador de disfunção do
ventrículo direito na hipertensão pulmonar**

Versão Original

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

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Fernando Bacal

Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Dantas
Tavares de Melo

**São Paulo
2024**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Martins, Eliáuria Rosa

Avaliação da elastografia hepática como novo marcador de disfunção do ventrículo direito na hipertensão pulmonar / Eliáuria Rosa Martins; Fernando Bacal, orientador; Marcelo Dantas Tavares de Melo, coorientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1.Hipertensão pulmonar 2.Ecocardiografia 3.Deformação longitudinal global 4.Sobrevida 5.Elastografia hepática I.Bacal, Fernando, orient. II.Melo, Marcelo Dantas Tavares de, coorient. III.Título

USP/FM/DBD-374/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

FOLHA DE APROVAÇÃO

MARTNS, ER. Avaliação da elastografia hepática como novo marcador de disfunção do ventrículo direito na hipertensão pulmonar [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2024.

Aprovada em: ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA

FABIO FERNANDES

Instituto do Coração do HCFMUSP
Membro Titular

ROGÉRIO DE SOUZA

InCor / HC / FMUSP
Membro Titular

HENRY ABENSUR

Real e Benemerita Sociedade Portuguesa de Beneficência
Membro Titular

FABIANA GOULART MARCONDES BRAGA

Instituto do Coração / Núcleo Transplante
Membro Suplente

MARCELO LUIZ CAMPOS VIEIRA

Instituto do Coração do HCFMUSP
Membro Suplente

VALDIR AMBRÓSIO MOISÉS

Escola Paulista de Medicina (UNIFESP)
Membro Suplente

*Ao Eterno, Pai todo poderoso,
pela benção da vida, pelo ar que respiro, pela terra que ando,
pelo meu lar e as pessoas que eu convivo, por mais essa
benção em minha vida.*

*Á minha família,
meus pais responsáveis por minha educação, sempre me
apoiaram e estimularam a alcançar todos os meus sonhos.*

*Ao meus filhos,
amores da minha vida, que sempre me impulsionaram apesar
da minha ausência a realizar mais um projeto.*

*Ao meu companheiro,
que com amor e paciência me apoiou durante toda a jornada.*

AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos primeiramente a Deus por ter me guiado e fortalecido não só durante o doutorado, mas por toda a minha existência, com seu infinito amor e bondade me proporcionando assim, condições de galgar toda a minha trajetória médica e acadêmica. Obrigada Pai por mais essa benção em minha vida.

Ao meu orientador, Dr. Fernando Bacal por ter me aceitado como sua aluna, pelos seus ensinamentos e orientações proporcionando assim, a execução dessa tese.

Ao meu amigo, coorientador, colega de Departamento e disciplina da UFPB, Dr. Marcelo Tavares, que foi mais que um amigo, me pegou na mão desde o início desse sonho, realizou todos os ecocardiogramas do meu estudo, jamais conseguirei retribuir toda a sua ajuda. Serei eternamente grata.

Ao Dr. José Eymard Medeiros Filho, Colega de Departamento da UFPB, diretor do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) que apesar do seu tempo escasso, se dispôs a realizar todas as elastografias hepáticas tornando viável essa pesquisa.

Ao programa Dinter USP-UFPB, que possibilitou através desse convênio a concretização do meu doutorado.

Ao meu amigo e colega de Departamento da UFPB e do Doutorado, Dr. Luís Fábio Botelho que apesar de também estar passando pelo mesmo desafio, realizou toda a análise estatística desse estudo.

Ao meu amigo e colega do Doutorado, Dr. Helman Martins que realizou os cateterismo cardíaco direito dos pacientes.

Ao meu amigo, responsável pelo ambulatório de HP do HULW, Dr. Agostinho Hermes de Medeiros.

E por último, porém não menos importante, aos meus pais, irmãos, filhos, meu companheiro, meus amigos por todo amor, apoio e paciência durante essa jornada e ainda, aos pacientes que gentilmente concordaram em participar desse projeto.

“Aprender é a única coisa que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende.”

Leonardo da Vinci

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP*; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Maria Claudia Pestana; Maria Cristina Cavarette Dziabas; Eliana Maria Garcia; Maria Fatima dos Santos, Maria Marta Nascimento; Suely Campos Cardoso. 3a ed. ed. amp. mod. São Paulo: SIBI/USP. 2016. (Caderno de estudos).

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

RESUMO

Martins ER. Avaliação da elastografia hepática como novo marcador de disfunção do ventrículo direito na hipertensão pulmonar [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Introdução: A disfunção do ventrículo direito (DVD) é um importante preditor de mal prognóstico na Hipertensão Pulmonar (HP). A interação cardio-hepática na insuficiência cardíaca esquerda (ICE) é descrita, porém pouco estudada na insuficiência cardíaca direita (ICD). O racional é que pacientes com HP podem evoluir com ICD por aumento de pressão em câmaras direita e congestão hepática passiva o que levaria a um aumento da rigidez hepática (RH). **Objetivo:** Avaliar a RH em portadores de HP comparando com um grupo controle saudável. **Metodologia:** Estudo piloto, transversal do tipo observacional, janeiro 2020 a abril 2022, realizado em um único centro, em pacientes com HP pré-capilar, > 18 anos, diagnosticada por cateterismo direito. Excluídos: HP pós-capilar, secundária a esquistossomose, HP tipo II, HP porto-pulmonar, hepatopatias e alcoolismo. Resultados pareados por sexo e idade, com grupo controle saudável. Ambos os grupos foram submetidos a ecocardiograma bidimensional (Eco). O equipamento utilizado foi do modelo VIVID 9 (GE Healthcare, Milwaukee) e as imagens analisadas com o programa *EchoPac* versão 204, com strain speckle-tracking. A elastografia hepática (EH) foi realizada com ultrassom Phillips pela técnica shear wave. A EH foi medida em 2 pontos, denominamos padrão (EHP) já fundamentada pela literatura e amplamente utilizada e uma segunda medida, a qual denominamos de central (EHC) ou hilar, pela proximidade ao hilo hepático. O Eco e a EH foram realizados por um único profissional, cego quanto aos indivíduos analisados. Adicionalmente, o grupo com HP submeteu-se a coleta de exames laboratoriais: enzimas hepáticas (TGO, TGP, FA, GGT, Bilirrubinas), sorologias para hepatite B e C, hemograma completo e dosagem de BNP. **Resultados:** A amostra contou com 32 pacientes com HP e 32 indivíduos saudáveis, sendo a mediana de idade, 51.84 anos grupo HP e 42.97 anos no grupo controle, $p=0,028$. Ambos tiveram predomínio do sexo feminino 26 (81,2%) no grupo HP e 25 (78.12%) no controle, com $p=0,799$. A etiologia predominante HP foi do grupo I, 20 indivíduos (62.5%) e a classificação funcional predominante foi classe III (56.25%). Quanto a estratificação de risco 50% do grupo era baixo risco e 25% eram intermediários e graves. Com relação a terapêutica no momento do estudo 37.5% estavam com dupla terapia, 31.25% sem tratamento e a mesma quantidade com mono e tripla terapia. Elastografias, padrão e central, apresentaram, respectivamente a média mais elevada no grupo com HP: 9.79 kPa e 11.66 kPa quando comparada com grupo controle: 4,37 kPa $p=0,002$ e 6,29 kPa $p=0,002$. A EHP apresentou de acordo com coeficiente de *Pearson*, correlação positiva elevada com a EHC, (0,889, $p<0,001$) e baixa com GGT (0.492; $p=0.005$), BBT (0.452; $p=0.011$) e FA (0.458; $p=0.010$). Apresentou correlação negativa baixa com *Strain AD* (-0.498; $p=0.004$) e *Strain VD* (-0.469; $p=0.007$). A EHC além da correlação positiva moderada com BBT (0.64, $p<0.001$) e GGT (0.540 $p=0,002$), enquanto correlação negativa moderada com SaO2 (-0.643, $p<0.001$), negativa baixa com: *Strain AD* (-0,474, $p<0,006$) e *Strain VD* (-0,394, $p=0.026$). Dentre os 32 pacientes com HP, tivemos 7 óbitos (21.87%). O grupo HP óbitos apresentou uma mediana nas elastografias significativamente mais elevadas: EHP 9.64 kPa [4,72, 34,71] e EHC 11.42 kPa [7,71, 50,52] enquanto grupo HP sobreviventes a EHP sua mediana 5.0 kPa [3,04, 37,07] $p=0.005$ e EHC 7.39 kPa

[3,61, 25,82] $p=0.021$. O *Strain* VD no grupo HP óbitos foi 11.60% [7,60, 18,70] significativamente menor que o encontrado no grupo sobreviventes *Strain* VD 17.3% [6,00, 29,60] $p=0,027$. Com relação a sobrevida observamos na análise univariada que a EHC apresentou HR 1.047 [1.001-1.095; $p=0.041$], *Strain* VD apresentou HR 0.837 [0.705-0.995; $p=0,043$], TGO apresentou HR 1.045 [1.004-1.089; $p=0.031$] e menor estratificação de risco para HP foram os parâmetros que apresentaram impacto significativo na sobrevida dos pacientes HP pré-capilar. Na análise multivariada apenas a EHC apresentou impacto significativo na sobrevida. **Conclusão:** Este estudo demonstrou que a EH pode ser usada como um novo marcador de DVD em pacientes com HP.

Palavras-chave: Hipertensão pulmonar. Ecocardiografia. Deformação longitudinal global. Sobrevida. Elastografia hepática.

ABSTRACT

Martins ER. Non-invasive assessment of liver stiffness in pulmonary hypertension patients - a new marker of right ventricular dysfunction [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2024.

Introduction: Right Ventricular Dysfunction (RVD) is an important predictor of a poor prognosis in Pulmonary Hypertension (PH). Cardiohepatic interaction is described in Left Heart Failure (LHF) but is not studied much in relation to Right Heart Failure (RHF). The rationale is that PH patients could evolve with RHF due to an increase in pressure in the right chambers and passive hepatic congestion, and consequently, this will lead to an increase in Liver Stiffness (LS). **Objective:** Evaluate the LS in PH patients in comparison with a healthy control group. **Methodology:** Pilot study, transversal, observational, beginning in September 2019 and ending in April 2022, carried out in one unique center, on pre-capillary PH patients, > 18 years old, and diagnosed through right heart catheterization. Excluded: Post-capillary and secondary PH patients, Schistosomiasis, PH group II, Portopulmonary PH patients. liver diseases and alcoholism. The results were paired with a healthy control group, chosen at random, without liver and heart diseases. Both the groups were submitted to a bidimensional echocardiogram (Eco). The equipment utilized was a VIVID 9 (GE Healthcare, Milwaukee) model and the images were analyzed with the EchoPac 204 version, with strain speckle-tracking. The hepatic elastography (HE) was carried out by way of a Phillips ultrasound machine using shear wave technology. The HE was measured at two points that we denominate as standard (SHE) or conventional, already justified in current literature and widely utilized, and a second measuring point, which we denominate as the central (CHE) or hilar, as it is close to the hepatic hilum. Both the Eco and the HE were carried out by just one professional, blind in relation to the individuals being analyzed. Additionally, the PH group were submitted to a collection of laboratory exams: hepatic enzymes (GOT, GPT, ALP, GGT, bilirubin), serologies for Hepatitis B and C, a complete blood count, and the BNP dose. **Results:** The study included 32 PH patients and 32 healthy individuals, with the median age being 51.84 years old in the PH group and 42.97 years old in the control group, $p=0.028$. Both groups had a predomination of females, 26 (81.2%) in the PH group and 25 (78.12) in the control group, with $p=0.799$. The etiology of PH that predominated was group I with 20 patients (62.5%) and the functional classification was class III (56.25%). In relation to the stratification of risk, 50% of the patients were of low risk and there was the same percentage distribution (25%) each for those of intermediate and high risk. In relation to the treatment utilized by the patients during the time that they entered into the study, 37.5% were using dual therapy, 31.25% were without medication, and the same quantity (15.62%) were in monotherapy or using three types of therapy. Both the elastographies, standard and central, respectively, demonstrated a greater mean in the PH group (9.79 kPa and 11.66 kPa) when compared with the control group (4.37 kPa, $p=0.002$ e 6.29 kPa, $p=0.002$). The SHE showed, in accordance with Pearson's coefficient, an elevated positive correlation with the CHE, (0.889, $p<0.001$) and weak positive correlation with GGT (0.492; $p=0.005$), TB (0.452; $p=0.011$) and ALP (0.458; $p=0.010$), and weak negative correlation with Strain RA (-0.498; $p=0.004$) and Strain RV (-0.469; $p=0.007$). The CHE showed moderate positive correlation with BBT (0.64, $p<0.001$) and GGT (0.540 $p=0.002$), had moderate negative SaO₂ (-0.643, $p<0.001$), weak negative correlation with Strain RA (-0.474, $p<0.006$) and Strain RV (-0.394,

p=0.026). Amongst the 32 PH patients, we had seven deaths (21.87%), during the average duration time of the study 22.3 ± 14.9 months. The PH deceased group presented a median value significantly more elevated in the elastographies: SHE 9.64 kPa [4.72, 34.71] and CHE 11.42 kPa [7.71, 50.52], whilst in the PH survivors' group the median values were, SHE 5.0 kPa [3.04, 37.07] p=0.005 and CHE 7.39 [3.61, 25.82] p=0.021. The Strain RV 11.60 [7.60, 18.70] were significantly lower in the PH deceased group, whilst in the PH survivors' group we found that the Strain RV 17.30 [6.00, 29.60] p=0.027, were significantly greater. In relation to the survival rate, we observed in the univariate analysis that the CHE presented a HR 1.047 [1.001-1.095; p=0.041], the Strain RV presented a HR 0.837 [0.705-0.995; p=0.043], AST presented a HR 1.045 [1.004-1.089; p=0.031] and a lower stratification of risk for PH were the parameters that in the univariate analysis showed a significant impact on the survival rate of pre-capillary PH patients. In the multivariate analysis only, EHC had a significant impact on survival. **Conclusion:** This study demonstrates that HE can be used as a new marker of RVD in PH patients.

Keywords: Pulmonary hypertension. Echocardiography. Survival. Global longitudinal deformation. Hepatic elastography.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Elastografia hepática padrão ou convencional (EHP)	35
Figura 2 – Elastografia hepática central ou hilar (EHC)	36
Figura 3 – Fluxograma do estudo	39
Figura 4 – Curva de sobrevida <i>versus</i> tempo	51
Figura 5 – Curva de sobrevida <i>versus</i> sexo	51
Figura 6 – Estratificação de risco	53

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Classificação clínica da HP	21
Quadro 2- Classificação de Capacidade Funcional da Organização Mundial da Saúde em Pacientes com hipertensão pulmonar	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas, demográficas, CCD grupo HP e controle	41
Tabela 2 - Parâmetros ecocardiográficos	43
Tabela 3 - Medidas das Elastografia Hepáticas Padrão e Central	45
Tabela 4 - Correlações entre a Elastografia Hepática Padrão (EHP)	45
Tabela 5 - Correlações entre Elastografia Hepática Central (EHC)	47
Tabela 6 - Correlações entre o <i>strain</i> AD	48
Tabela 7 - Correlações entre o <i>strain</i> VD	49
Tabela 8 - Correlações entre PSAP	49
Tabela 9 - Correlações entre FAC	50
Tabela 10 - Correlações entre S´	50
Tabela 11 - Correlações entre TAPSE/PSAP	50
Tabela 12 - Características clínicas e demográficos entre pacientes com HP sobreviventes e HP óbitos	52
Tabela 13 - Comparação entre HP- Sobreviventes <i>versus</i> óbitos	54
Tabela 14 - Análise univariada de sobrevida	56
Tabela 15 - Análise sobrevida-TGO x EHC	57
Tabela 16 – Análise sobrevida-TGO x Strain VD	57
Tabela 17 – Análise sobrevida- EHC x Strain VD	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D-STE	Ecocardiograma Bidimensional speckle-tracking
AD	Átrio Direito
AE	Átrio Esquerdo
AR	Artrite Reumatóide
BBT	Bilirrubina Total
BNP	Peptídeo Natriurético do tipo B
CCD	Cateterismo Cardíaco Direito
DC	Débito Cardíaco
DDFVE	Diâmetro Diastólico Final de Ventrículo Esquerdo
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DVD	Disfunção do Ventrículo Direito
DVO	Distúrbio Ventilatório Obstrutivo
DVR	Distúrbio Ventilatório Restritivo
EH	Elastografia Hepática
EHC	Elastografia Hepática Central
EHP	Elastografia Hepática Padrão
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
ETT	Ecocardiograma Transtorácico
FA	Fosfatase Alcalina
FAC	Área de Variação Fracional
FE	Fração de Ejeção
FEVE	Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FW	Free-wall – Parede livre
GGT	Gama glutamil transferase
HAP	Hipertensão Arterial Pulmonar
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HP	Hipertensão Pulmonar
HPTEC	Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica
HULW	Hospital Universitário Lauro Wanderley

IC	Insuficiência Cardíaca
ICD	Insuficiência Cardíaca Direita
ICE	Insuficiência Cardíaca Esquerda
IMC	Índice de Massa Corporal
IQR	Intervalo Interquartil
kPa	Kilopascal
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
METAVIR	Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis
MMII	Membros inferiores
MVE	Massa do Ventrículo Esquerdo
NASH	Esteatohepatite não alcoólica
NT-proBNP	N-terminal do péptido natriurético tipo B
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Odds Ratio
P-SWE	Point Shear Wave
PAD	Pressão do Átrio Direito
PAP	Pressão da Artéria Pulmonar
PAPM	Pressão Arterial Pulmonar Média
POAP	Pressão de Oclusão de Artéria Pulmonar
PSAP	Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar
PVC	Pressão Venosa Central
RDW	Amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos
RH	Rigidez Hepática
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
ROC	Receiver Operating Characteristic
RVP	Resistência Vascular Pulmonar
S'	Velocidade Sistólica do anel tricúspide
SaO2	Saturação Arterial de Oxigênio
SC	Superfície Corporal
SL FW-VD	Strain Longitudinal de Parede Livre do Ventrículo Direito
SLG	Strain Longitudinal Global
TAPSE	Excursão Sistólica do Plano Anular Tricúspide
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TDI	Imagem do Doppler Tecidual
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TGO	Transaminase Oxalacética
TGP	Transaminase Pirúvica
UFPB	Universidade Federal da Paraíba
VCI	Veia Cava Inferior
VD	Ventrículo Direito
VE	Ventrículo Esquerdo
VRT	Velocidade Refluxo Tricúspide
VS	<i>Versus</i>
WHO-FC	World Health Organization Funcional Class
WU	Unidades Wodd

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	20
1.1 ASPECTOS GERAIS	20
1.2 DEFINIÇÃO DE HIPERTENSÃO PULMONAR	20
1.3 CLASSIFICAÇÃO DE HIPERTENSÃO PULMONAR	21
1.4 REPERCUSSÃO DA HP EM CÂMARAS CARDÍACA DIREITA	23
1.5 INTERAÇÃO CORAÇÃO DIREITO E FÍGADO	24
1.6 PAPEL DO ECOCARDIOGRAMA NA DETECÇÃO DA DISFUNÇÃO DO VD	26
1.7 PAPEL DA ELASTOGRAFIA HEPÁTICA NA DETECÇÃO DA DISFUNÇÃO DO VD	28
1.8 PAPEL DO BNP NA HP	30
2 OBJETIVOS	31
2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	31
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	31
3 MÉTODOS	32
3.1 DESENHO DO ESTUDO	32
3.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA	32
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	32
3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	32
3.5 DEFINIÇÃO GRUPO CONTROLE	33
3.6 ASPECTOS TÉCNICOS DA ELASTOGRAFIA HEPÁTICA	33
3.7 ASPECTOS TÉCNICOS DO ECOCARDIOGRAMA	36
3.8 PERFIL LABORATORIAL	37
4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	38
5 RESULTADOS	39
5.1 DADOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS	39

5.2 DADOS DO CATETERISMO CARDÍACO DIREITO -----	41
5.3 DADOS ECOCARDIOGRÁFICOS -----	42
5.4 DADOS DA ELASTOGRAFIA HEPÁTICA -----	44
5.5 CORRELAÇÕES -----	45
5.6 SOBREVIDA -----	51
6 DISCUSSÃO -----	58
7 CONCLUSÃO -----	64
REFERÊNCIAS -----	65

1 INTRODUÇÃO

1.1 ASPECTOS GERAIS

A Hipertensão Pulmonar (HP) é uma síndrome clínica e hemodinâmica que resulta no aumento da resistência vascular na pequena circulação, elevando os níveis pressóricos na circulação pulmonar, levando a sintomas inespecíficos como dispneia e dor torácica. A sua prevalência varia de acordo com a sua classificação. A HP em suas várias formas afeta aproximadamente 1% da população global e até 10% dos indivíduos com > 65 anos (1,2). Após a hipertensão arterial sistêmica e a doença arterial coronariana, é a terceira principal condição cardiovascular. A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) afeta 25 pessoas/1 milhão de habitantes nos países ocidentais com uma incidência anual de 2 a 5 casos por milhão (3).

Como a disfunção do Ventrículo Direito (DVD), além de pouco estudada, piora o prognóstico da HP, sendo o principal determinante dos desfechos clínicos e sobrevida (1–4). A interação cárdio hepática é descrita na Insuficiência Cardíaca Esquerda (ICE), porém pouco estudada na Insuficiência Cardíaca Direita (ICD) (5–9). Estudos recentes, revelaram que a Rigidez Hepática (RH) também é afetada por aumento da pressão de enchimento do Ventrículo Direito (VD), refletindo a elevação da Pressão Venosa Central (PVC) e congestão hepática passiva (10,11). A RH é calculada baseada na velocidade de propagação da onda de cisalhamento no fígado através da Elastografia Hepática (EH) para avaliação de fibrose na doença hepática (10–12). Nosso trabalho foi estudar em pacientes com HP, o papel da EH como um novo marcador de DVD.

1.2 DEFINIÇÃO DE HIPERTENSÃO PULMONAR

A HP é uma condição patológica progressiva definida de forma hemodinâmica por pressões elevadas na artéria pulmonar, atualmente definida no 6º Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar, como Pressão Arterial Pulmonar Média (PAPM) $\geq$ 20mmHg em repouso, durante Cateterismo Cardíaco Direito (CCD) (4). A HP caracteriza-se por apresentar alterações hemodinâmicas e fisiopatológicas,

tornando-se uma síndrome complexa, muitas vezes de difícil diagnóstico e prognóstico desfavorável (1).

1.3 CLASSIFICAÇÃO DE HIPERTENSÃO PULMONAR

A HP é classificada clínica e hemodinamicamente. A classificação clínica divide os pacientes em grupos de I a V. Através do CCD é possível classificar hemodinamicamente, de acordo com os mecanismos fisiopatológicos em: pré-capilar (arterial), pós-capilar (venoso) e misto (pré e pós combinados). HP pré-capilar, quando a Pressão de Oclusão de Artéria Pulmonar (POAP) ≤ 15 mmHg e Resistência Vascular Pulmonar (RVP) > 2 unidades *Wodd* (WU), de acordo com *Guidelines European Society of Cardiology / European Respiratory Society* (ESC/ERS) 2022 (3). Enquanto as de origem pós-capilar, decorrentes de disfunção diastólica do Ventrículo Esquerdo (VE), requerem uma PAPM ≥ 20 mmHg com POAP > 15 mmHg e RVP ≤ 2 WU (3).

Considera-se HP do grupo I, pacientes que tenham doença arterial pulmonar predominante, na ausência de doença pulmonar ou tromboembólica. Grupo II, pacientes cuja gênese da HP se deve ao aumento das pressões de enchimento nas câmaras cardíaca esquerda. Grupo III, os com HP por doença pulmonar crônica, nos quais a gênese da enfermidade advém da perda do leito vascular pulmonar e da vasoconstrição hipóxica. O grupo IV é representado por pacientes com Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC). No grupo V são as miscelâneas (3). Conforme apresentado no Quadro 1.

Quadro 1 - Classificação clínica da HP

Grupo I. <u>Hipertensão arterial pulmonar (HAP):</u>
1.1 HAP idiopática 1.1.1- Não respondedores ao teste de Vasorreatividade 1.1.2- Respondedores ao teste de Vasorreatividade
1.2 HAP hereditária
1.3 Induzida por fármacos ou toxinas

1.4 Associada a:
1.4.1 Doenças do tecido conectivo
1.4.2 Infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)
1.4.3 Hipertensão portal
1.4.4 Doença cardíaca congênita
1.4.5 Esquistossomose
1.5 Doença pulmonar veno-oclusiva e/ou hemangiomatose capilar pulmonar
1.6 Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
Grupo II. <u>Hipertensão pulmonar por doença cardíaca esquerda</u>
2.1 Insuficiência cardíaca com Fração de Ejeção (FE) preservada
2.2 Insuficiência cardíaca com FE reduzida
2.3 Doença valvar
2.4 Cardiopatias congênitas ou adquiridas que levam à HP pós-capilar
Grupo III. <u>Hipertensão pulmonar por doença pulmonar e/ou hipoxia</u>
3.1 Doença pulmonar obstrutiva
3.2 Doença pulmonar restritiva
3.3 Outras doenças pulmonares com distúrbio misto
3.4 Síndromes de hipoventilação
3.5 Hipoxia sem doença pulmonar ex: altas altitudes
3.6 Doenças do desenvolvimento pulmonar
Grupo IV. <u>Hipertensão pulmonar associada à obstruções arteriais pulmonares</u>
4.1 Doença pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC)
4.2 Outras obstruções de artéria pulmonar ex: neoplasias, artrite sem doença do tecido conjuntivo, estenoses congênitas
Grupo V. <u>Hipertensão pulmonar por mecanismos multifatoriais ou não estabelecidos (miscelânea)</u>
5.1 Doenças hematológicas
5.2 Doenças sistêmicas

5.3 Doenças metabólicas
5.4 Outras: microangiopatia trombótica tumoral pulmonar, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica com ou sem hemodiálise

Fonte: Baseado em *Guideline ESC/ERS 2022* (3).

1.4 REPERCUSSÃO DA HP EM CÂMARAS CARDÍACA DIREITA

A DVD é definida como um conjunto de alterações estruturais e funcionais que levam ao comprometimento do enchimento ou contração do VD (5–9).

O VD responde de forma diferente às mudanças nas sobrecargas de pressão e volume. Em resposta à sobrecarga de volume, ele se alonga e produz achatamento septal na diástole, enquanto em resposta a pressão, crônica ou aguda, o VD produz um septo achatado na sístole (8).

A função do VD é um preditor de mal prognóstico nos pacientes com HP (1–4,6,8,9). A resposta do VD ao aumento de pós carga na circulação pulmonar é complexo e muitas vezes mal adaptativo. As respostas básicas do VD à pós-carga são modificadas por uma grande reserva de *Frank-Starling*, onde um aumento na pós-carga é acompanhado por um aumento na pré-carga, sendo denominado de reserva de pré-carga (5,8). A dilatação progressiva se dá quando o aumento da pós-carga não pode ser mais compensado pelo mecanismo de *Frank-Starling* e a função ventricular se deteriora (8,9). Os mecanismos que levam a tais mudanças, ou a transição entre esses dois estados, permanecem mal compreendidos, mas podem envolver angiogênese prejudicada, mudança da oxidação da glicose para glicólise e oxidação de ácidos graxos e bioenergética mitocondrial alterada (8).

Em condições normais o VD é acoplado a um sistema vascular pulmonar altamente complacente, tendo em vista a sua baixa resistência vascular quando comparada a circulação sistêmica. O tempo de contração isovolumétrica do VD é curto porque a pressão sistólica do VD excede rapidamente a baixa pressão diastólica da artéria pulmonar. A mudança hemodinâmica crucial na HP é o aumento da Resistência Vascular Pulmonar (RVP) como consequência do remodelamento vascular pulmonar (5,6,8,9). Como consequência ao aumento da RVP a Pressão da Artéria Pulmonar (PAP) aumenta. As pressões sistólica e diastólica da artéria pulmonar são proporcionais a PAPM. Um aumento da PAP acarreta elevação do estresse da parede do VD (pós-carga do VD), que é proporcional à pressão durante

a ejeção do VD. A dilatação progressiva do VD ocorre se o aumento na pós-carga não puder ser compensado por aumento na pré-carga, e a função do VD deteriora-se devido a perda do acoplamento VD e artéria pulmonar (5,8,9).

Os sintomas de HP estão principalmente ligados à disfunção do VD e geralmente são associados ao exercício no curso inicial da doença. A dispneia inicialmente a grandes esforços é o sintoma cardinal, de caráter progressivo. A classificação funcional dos pacientes com HP segue *World Health Organization Functional Class* (WHO-FC), conforme apresentado no Quadro 2 (3)

Quadro 2 - Classificação de Capacidade Funcional da Organização Mundial da Saúde em Pacientes com hipertensão pulmonar

CLASSE	DESCRIÇÃO
I	Pacientes com HP, mas sem limitação das atividades físicas. Atividades físicas habituais não causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
II	Pacientes com HP resultando em discreta limitação das atividades físicas. Estes pacientes estão confortáveis ao repouso, mas atividades físicas habituais causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
III	Pacientes com HP resultando em importante limitação das atividades físicas. Estes pacientes estão confortáveis ao repouso, mas esforços menores que as atividades físicas habituais, causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
IV	Pacientes com HP resultando em incapacidade para realizar qualquer atividade física sem sintomas. Estes pacientes manifestam sinais de falência VD. Dispnéia e/ou fadiga podem estar presentes ao repouso, e o desconforto aumenta em qualquer esforço.

Fonte: Baseado em *World Health Organization Functional Class* (WHO-FC) (3)

1.5 INTERAÇÃO CORAÇÃO DIREITO E FÍGADO

A pressão de enchimento elevada do lado direito promove congestão venosa sistêmica acarretando assim, congestão hepática passiva, que é clinicamente diagnosticada por evidências de aumento de Pressão Venosa Central (PVC) acompanhada de alteração do fígado (11–13). Além de ser um fator determinante para lesão sistêmica, cirrose e morte (14).

A falta de válvulas nas veias hepáticas permite que o aumento da pressão da Veia Cava Inferior (VCI) atinja o leito sinusoidal sem qualquer atenuação (1,2). O

aumento da pressão de enchimento do VD causa aumento da pressão venosa hepática e sinusoidal. Essa condição pode levar a hipoxemia e necrose hepatocelular, seguidas de deposição de colágeno sinusoidal e fibrose hepática (15).

A lesão hepática por Insuficiência Cardíaca (IC) é caracterizada mais frequentemente por dano colestático. A elevação de Fosfatase Alcalina (FA), Gamaglutamiltransferase (GGT), Bilirrubina Total (BBT) e hipoalbuminemia são as anormalidades mais comuns e específicas, superiores ao aumento da alanina e aspartato transaminases, e estão significativamente associadas à gravidade da regurgitação tricúspide. Trabalhos presumiram que BBT e transaminases elevadas estão associadas a diferentes padrões de remodelação e disfunção cardíaca em pacientes com IC, isto é, BBT elevada ocorre quando há predominância de disfunção do VD, devido a congestão hepática passiva relacionada ao aumento da PVC enquanto, as transaminases elevadas refletem a disfunção predominantemente do coração esquerdo, por redução de Débito Cardíaco (DC) e necrose hepatocelular (16–22). Poelzl e cols. demonstraram que as enzimas colestáticas, mas não as transaminases, estão estritamente ligadas à gravidade e à cronicidade da IC (19).

Por outro lado, a IC aguda e o choque cardiogênico foram associados a um aumento predominante de transaminases, que se elevam rapidamente, muitas vezes acima de 10 vezes o limite superior da normalidade. Assim, pode-se inferir que a síndrome cardio-hepática é caracterizada por um padrão de enzimas colestáticas predominante, enquanto na IC aguda prevalece um aumento das transaminases (16,18–20).

Trabalhos evidenciam que o exame ecocardiográfico de pacientes com IC descompensada na admissão indicando índices de DVD e disfunção de VE estão relacionados à elevação da BBT. Por outro lado, apenas uma fraca associação estatisticamente significativa pode ser encontrada entre níveis elevados de transaminases e diâmetro diastólico final do VE (indexados à área de superfície corporal) (16,19,20). Tanto a PVC elevada como o baixo IC fornecem informações prognósticas, sugerindo que as anormalidades da função hepática são um reflexo do mau estado hemodinâmico (11,13,14,21,23).

Nikolaou e cols, relataram aumento dos níveis de FA e BBT nos pacientes com congestão sistêmica por compressão dos ductos biliares. Hiperemia e congestão da zona central do lóbulo hepático são os substratos histopatológicos de hepatopatia cardíaca não isquêmica (16,22). A GGT e FA são localizadas no epitélio biliar e se

elevam em condições envolvendo dano do canalículo biliar. Enquanto as transaminases são liberadas após lesão hepatocelular (16,19,22). Nos dando assim, substratos fisiopatológicos para realizarmos avaliação da RH em pacientes que apresentam exclusivamente aumento da pressão de enchimento à direita, às custas do aumento da pós carga de VD devido a HP pré-capilar.

1.6 PAPEL DO ECOCARDIOGRAMA NA DETECÇÃO DA DISFUNÇÃO DO VD

Apesar do Ecocardiograma Transtorácico (ETT) não ser padrão-ouro para o diagnóstico de disfunção sistólica do VD, é largamente utilizado, por ser um método simples, de baixo custo e não invasivo. A avaliação da função sistólica do VD é desafiante, devido a sua geometria complexa, localização retroesternal, e dependência da pré e pós-carga. O padrão-ouro é a avaliação da Fração de Ejeção (FE) do VD pela Ressonância Nuclear Magnética (RNM), método mais caro, menos disponível, relativa complexidade de aquisições e análise de imagem demorada (7,24–30).

De acordo com ESC 2022, a Velocidade Refluxo Tricúspide (VRT) $> 2,8$ m/s pode sugerir HP; no entanto, a presença ou ausência de HP não pode ser determinada de forma confiável apenas pelo VRT. Assim variáveis adicionais relacionadas à morfologia e função do VD são utilizadas para definir a probabilidade ecocardiográfica de HP, que pode ser determinada como baixa, intermediária e alta. Quando interpretada em um contexto clínico, essa probabilidade pode ser usada para decidir a necessidade de investigação adicional, incluindo o CCD em pacientes individuais.

A função do VD é o principal determinante de prognóstico na HP independente da etiologia. Um exame preciso, viável e reproduzível é necessário para avaliação inicial e seriada dos pacientes com HP (7,8,25–27). A variação da área fracional *Fractional Area Change* (FAC) do VD, a Excursão Sistólica do Plano do Anel Tricúspide (TAPSE), o pico de velocidade sistólica do anel tricúspide avaliado pelo Doppler tecidual (onda S') e *Speckle tracking* 2D, registro da tensão do miocárdio, parede livre do VD, todos representam índices isovolumétricos e da fase de ejeção do VD. Com isso se avaliará a adaptação da contratilidade do VD ao aumento da pós-carga enquanto, o aumento da dimensão do coração direito, dilatação da cava inferior, grau de regurgitação tricúspide, derrame pericárdico refletem falha desse

mecanismo e má adaptação e são de relevância prognóstica nesses pacientes. Todas essas variáveis são interdependentes e sua combinação fornece informações prognósticas (4,6,7,28).

O TAPSE é medido usando ecocardiografia em modo M, mede diretamente o deslocamento do anel lateral da válvula tricúspide durante o ciclo cardíaco. O movimento translacional do coração pode superestimar o TAPSE, além de que avalia apenas um pequeno segmento do VD, seu valor < 17 mm é designado como anormal (4,7,25,28).

A FAC é medida pelo traçado do endocárdio do VD na sístole e na diástole, um valor anormal é $< 35\%$. Em um paciente onde o endocárdio não for claramente visualizado este método não pode ser usado. Mesmo em pacientes com imagens nítidas, o delineamento entre o endocárdio e as trabeculações diminuem a precisão da medida (4,7,25,28).

O S` mede o deslocamento do tecido da base da parede livre do VD, durante o ciclo cardíaco foi considerado preciso e reproduzível, valor  $< 9,5$  cm foi estabelecido como alterado. Essa medida é também de apenas uma subseção do VD. O S` não pode ser usado em pacientes com anormalidades regionais de movimento (4,7).

A relação TAPSE pela Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar (TAPSE/PSAP) > 0.32 mm/mmHg é considerado normal, representa um método não invasivo de avaliação da medida de acoplamento ventrículo-arterial, importante preditor prognóstico. As medidas dos tamanhos do VD e Átrio Direito (AD) combinados com o índice de excentricidade do VE avaliam a remodelação reversa do VD (4,7).

O *strain* é definido como a mudança fracional no comprimento de um segmento do miocárdio, para eliminar o problema da dependência de ângulo na análise do *strain* pelo doppler tecidual (TDI), foi desenvolvida a técnica de aferição do *strain* baseada no rastreamento de pontos, realizado pelo Ecocardiograma Bidimensional através do método de *speckle-tracking* (2D-STE), onde o *software* específico avalia a movimentação de pontos predefinidos no miocárdio e determina o seu grau de deformação ao longo do ciclo cardíaco. É uma avaliação multidimensional da mecânica miocárdica, realizado de maneira semiautomática, com boa resolução espacial e temporal. O uso do *Strain* Longitudinal Global (SLG) avalia essa deformação, sendo expressa em valores negativos; está menos sujeito à influência do estado volêmico, da pré-carga e pós-carga do que a Fração de Ejeção (FE), e já vem sendo estudado em doenças que comprometem a função do VE, Átrio Esquerdo

(AE) e VD. A curva de aprendizado é rápida, com alta reprodutibilidade intra-observador após analisado um mínimo de 50 exames (23,27).

A análise da deformação miocárdica do VD também vem em uso crescente e com papel promissor na estratificação prognóstica. Como a maior parte das fibras musculares do VD são profundas, responsáveis pela contração longitudinal, nas fases iniciais de remodelamento do VD, há uma redução na performance longitudinal, é sugerido a avaliação do *Strain* longitudinal (SL), que é uma forma adequada de avaliação da sua função sistólica e da detecção de disfunção sistólica subclínica. A contração da parede livre, *Free-wall*, (FW) do VD, em especial, pode ser responsável por até 80% do volume sistólico desta câmara, podendo ser alvo de maior interesse em variáveis que estimam a sua função. É realizada através da janela apical 4 câmaras, podendo ser realizada incluindo o septo interventricular (dividido em três segmentos: basal, médio e apical) e a parede livre do VD, ou somente da parede livre (SL FW-VD), também dividida em três segmentos: basal, médio e apical; sendo esta última mais utilizada nos estudos e diretrizes recentes (4,26–30). O SL FW-VD apresentou a correlação e acurácia diagnóstica mais fortes, proporcionando uma melhor avaliação do desempenho sistólico do VD (29,30). Atualmente, o ponto de corte aceito para tensão global longitudinal normal é $>20\%$ (7).

A DVD pode ser avaliada medindo-se a área fracionada alteração (FAC), excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE), Doppler tecidual e registro de *Strain* miocárdico da parede livre do VD, derrame pericárdico, pico de velocidade sistólica do anel tricúspide avaliado pelo Doppler tecidual (onda S') e VRT. Como cada técnica tem suas próprias limitações uma combinação de abordagens ainda é sugerida para avaliação geral da função do VD (4,5,7). Sendo assim, nesse contexto, avaliamos em nossa pesquisa uma nova ferramenta diagnóstica, a EH, para também realizar a avaliação da função VD em pacientes com HP pré-capilar.

1.7 PAPEL DA ELASTOGRAFIA HEPÁTICA NA DETECÇÃO DA DISFUNÇÃO DO VD

Geralmente a falência cardíaca avançada acarreta congestão hepática passiva ou fibrose hepática secundária ao aumento crônico da PVC, desregulação das citocinas pró inflamatórias ou *stress* oxidativo. Além disso, o fígado é anatomicamente envolvido por uma cápsula não elástica, com isso a sua congestão

leva ao aumento da sua rigidez, sugerindo assim, que o grau da RH seja um marcador de sua congestão ou pressão de enchimento do coração direito (7,10,11,13,14).

A EH baseia-se em técnicas de imagem para avaliação das medidas de RH, cujos valores elevados se equivalem a um aumento em sua rigidez. Embora o seu desenvolvimento tenha sido para avaliação de fibrose na doença hepática, com o estadiamento histológico da fibrose do *Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis* (METAVIR) (31). Estudos recentes, revelaram que a RH também é afetada pelo aumento da pressão de enchimento do VD, refletindo também a elevação da PVC e congestão hepática passiva (12,13). Independentemente do equipamento utilizado, um resultado normal da EH, sem outras alterações clínicas ou de exames complementares que apontem para a doença, pode excluir a possibilidade de fibrose hepática, com alto grau de certeza (32). Atualmente não há valores de corte específicos da EH, definidos para IC levando a hepatopatia congestiva. Para pacientes com hepatopatias primária, a Associação Européia para estudo hepático e a Associação Latino-americana para o estudo de doenças clínicas hepática definem EH com valores: ≤ 5.0 kPa normal, 5-13 kPa sinaliza fibrose e >13 kPa como cirrose. Esses valores são um pouco mais elevados em homens (33).

Millonig e cols. correlacionaram a EH e a PVC por clampeamento da VCI em porcos, encontrando um aumento linear à medida que a pressão hidrostática intravenosa aumentava. A oclusão completa da veia cava foi acompanhada por inchaço no fígado e aumento da RH de 3,9 kPa para 27,8 kPa. Esses valores estão muito acima dos valores de corte que são considerados como refletindo a fibrose. A reabertura da veia cava levou a uma rápida redução da RH para $< 5,1$ kPa em 5 minutos. A elevação reversível da RH pelo aumento da PVC foi altamente reproduzível em todos os 5 porcos, sugerindo que a RH é controlado diretamente pela PVC (12).

Taniguchi e cols. encontraram melhor sensibilidade e acurácia da EH na detecção de pressão de AD > 10 mmHg quando comparada com diâmetro da VCI medida no ecocardiograma (10,13). Oferecendo ainda, uma avaliação quantitativa da pressão do átrio direito (PAD) que permaneceu confiável mesmo em pacientes sob ventilação mecânica e regurgitação tricúspide grave, onde o uso do ecocardiograma geralmente é limitado (13).

Kashiyama e cols, demonstraram que a EH é um parâmetro para evolução e otimização da função do VD no pré-operatório (34). Trabalhos acreditam que a EH

pode ser usada como uma ferramenta para terapia clínica e de prognóstico no tratamento da IC (35,36).

Em nosso estudo iremos avaliar a EH baseado no racional fisiopatológico se apresentará correlação com parâmetros ecocardiográficos já estabelecidos para diagnóstico de DVD.

1.8 PAPEL DO BNP NA HP

O Peptídeo Natriurético do tipo B (BNP) e o N-terminal do péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) são biomarcadores rotineiramente utilizados na prática clínica nos centros de HP, correlacionando-se com o estresse do miocárdico e fornecimento de informações prognósticas. O peptídeo natriurético cerebral e o NT-proBNP não são específicos para HP (4,37), secretados pelo miocárdio ventricular em resposta à estimulação mecânica, hormonal ou simpática (37).

Vários estudos identificaram: WHO-FC, teste da caminhada de 6 minutos e dosagem de BNP/NT-proBNP como preditores prognósticos em pacientes com HP (4). Os níveis de BNP se correlacionaram positivamente com o AD e aumento do VD, com menor distância percorrida em 6 minutos e maior classe funcional nos pacientes com HP e DVD (4,37).

BNP/NT-proBNP são liberados em resposta à sobrecarga de volume e aumento de pressão nas cavidades cardíacas e seus níveis refletem as funções sistólica e diastólica, bem como a função ventricular (36). Colli e cols., observaram que a maioria dos pacientes com IC apresentaram valores de RH e níveis de NT-proBNP, BNP que tenderam a diminuir com a melhora clínica dos pacientes (38,39).

Em revisão sistemática e metanálise recente, foi demonstrado um risco significativamente maior de mortalidade ou transplante de pulmão em pacientes com níveis elevados de BNP/NT-proBNP no momento do diagnóstico, destacando a importância dos peptídeos natriuréticos cerebrais na estratificação de risco de pacientes com HP (39).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

- a) Avaliar o grau de rigidez hepática nos pacientes portadores de hipertensão pulmonar comparando com o grupo controle normal.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- b) Avaliar o grau de rigidez hepática por elastografia hepática e sua relação com *Strain* do VD e *Strain* AD;
- c) Avaliar a repercussão da elastografia hepática com outros parâmetros ecocardiográficos para avaliação do VD (TAPSE, S', FAC, derrame pericárdico, PSAP);
- d) Avaliação da repercussão hepática laboratorial com a elastografia hepática.

3 MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo piloto, transversal do tipo observacional, realizado de setembro de 2019 a abril 2022, em que foram recrutados pacientes do ambulatório de HP do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW). O grupo controle foi escolhido aleatoriamente de indivíduos normais, sem comorbidades.

O projeto de pesquisa para doutorado foi submetido e aprovado aos Comitês de ética em pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), parecer número 143876 e da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), parecer número 3.431.165.

Todos os participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa local e está em conformidade com a resolução 466/2012 do Ministério da Saúde que regulamenta pesquisa em seres humanos. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

3.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Os pacientes portadores de HP pré-capilar foram submetidos a 2D-STE, EH e perfil laboratorial hepático com dosagem de: hemograma completo, Transaminase Oxalacética (TGO), Transaminase Pirúvica (TGP), gama glutamil transferase (GGT); fosfatase alcalina (FA), bilirrubinas totais (BBT); proteínas totais e frações, sorologias para hepatites B, C e dosagem de BNP.

O grupo controle foi submetido ao 2D-STE e EH.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram:

- HP pré-capilar de diferentes etiologias confirmado por CCD

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão foram:

- Gravidez
- Menores de 18 anos
- HP pós-capilar (grupo II)
- HP porto-pulmonar
- Pacientes com esquistossomose
- Cirrose hepática
- Hepatite B, Hepatite C
- Hepatopatia do tipo esteatose não alcoólica (NASH)
- Índice de Massa Corporal (IMC) ≥ 30
- História prévia ou atual de quimioterapia
- Etilismo prévio ou atual > 30 g/dia sexo masculino e > 20 g/dia sexo feminino
- Janela ecocardiográfica inadequada

3.5 DEFINIÇÃO GRUPO CONTROLE

O grupo controle foi representado por pessoas saudáveis, no qual foram incluídos indivíduos maiores 18 anos, sem comorbidades, com ausência de HP e sem alterações cardíaca ou hepática.

3.6 ASPECTOS TÉCNICOS DA ELASTOGRAFIA HEPÁTICA

A elastografia *Real Time Point Shear Wave* (P-SWE/2DSWE), modelo *Philips Affiniti 70 f*, foi realizada beira leito por um único examinador, especialista em elastografia hepática, cego em relação aos pacientes. Foi utilizado transdutor convexo C5-1, *Purewave* (1-5 MHz), utilizando a tecnologia P-SWE (31,39–43). O exame baseia-se na geração de uma onda de impulso acústico direcionada ao tecido hepático, denominada onda de cisalhamento que se propaga a partir deste ponto focal. Vários pontos focais são então gerados quase que simultaneamente, numa linha perpendicular à superfície da pele do paciente. Isso cria uma onda de corte cônica que varre o plano de imagem em ambos os lados do ponto focal. A progressão da onda de cisalhamento é capturada por uma aquisição de imagens muito rápida, até 20.000 imagens por segundo (31,39–43). A aquisição leva apenas alguns milissegundos, assim, o paciente ou movimento do operador não tem impacto sobre o resultado. A alta velocidade da aquisição é necessária para captar a onda de corte

que se desloca a uma velocidade de 1 a 10 m/s. Uma comparação entre duas imagens de ultrassom consecutivas permite a medida de deslocamentos induzidos pela onda de cisalhamento e cria um “filme” que mostra a propagação da onda de corte cuja velocidade local está intrinsecamente ligada à elasticidade (31,39,40). O SWE é relativamente insensível a artefatos de movimento respiratório e demonstrou ter excelente concordância inter e intraobservador (31,41,42).

A velocidade da propagação da onda de cisalhamento é então calculada a partir deste filme, assim como a velocidade em m/s, ou a elasticidade do meio em Kilopascal (kPa). kPa é a unidade do módulo Young $E=3\rho v^2$, sendo “ ρ ” a densidade do tecido e “ v ” a velocidade da onda de cisalhamento, assumindo assim que o tecido é puramente elástico, incompressível, com resposta elástica linear e que a densidade do tecido é sempre de 1000 kg/m³. A velocidade da onda de cisalhamento, expressa em kPa está diretamente relacionada com a rigidez do tecido, sendo então mais rápida a propagação das vibrações. Ou seja, quanto maior o resultado em kPa, maior o grau de RH (31,39,40).

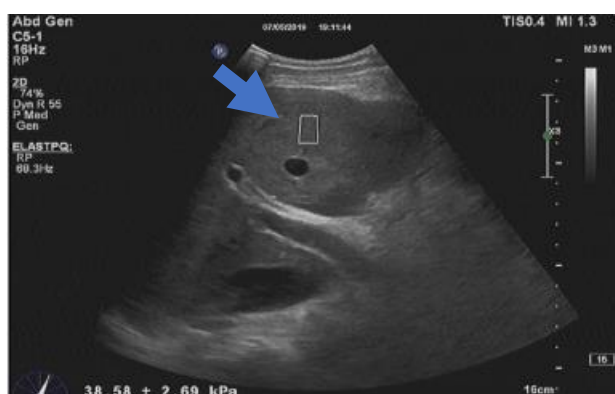
Para adequada realização do procedimento, alguns cuidados de padronização devem ser observados. O paciente deve se apresentar em jejum de 4 horas para realização do exame, sendo posicionado em decúbito dorsal ou levemente em decúbito lateral esquerdo com braço direito elevado acima da cabeça, em abdução máxima, para ampliar o espaço intercostal, traduzindo em melhor janela acústica, por aumentar o acesso ao hipocôndrio direito. As medidas são realizadas em número de 10 medidas válidas, nos segmentos 8 ou 5 do fígado, habitualmente entre os espaços intercostais (9º ao 11º), na intersecção da linha axilar média e uma linha transversal ao nível do apêndice xifoide (39), conforme habitualmente realizada biópsia hepática, com sonda paralela ao espaço intercostal com gel suficiente para minimizar curvas de sombreamento. As aferições devem ser feitas 1,5 a 2 cm abaixo da cápsula hepática para evitar artefatos de reverberação. A localização ideal para obtenção de maior capacidade de geração de *shear waves* é entre 4 e 4,5 cm abaixo do transdutor (distância pele ao Q-Box – área de interesse), com transdutor perpendicular à capsula hepática (31,39,40).

Para assegurar uma aquisição confiável, ao contrário do que ocorre com as outras tecnologias, é recomendada uma pressão à sonda sobre a parede torácica. Essa pressão permite um melhor acoplamento acústico ao abrir o espaço e diminuir a espessura do tecido entre a sonda e as costelas (as costelas irão absorver a pressão

e o fígado não será afetado). As medições são feitas na apneia expiratória, por pelo menos 4 segundos, evitando uma inspiração profunda. O tempo gasto para a sua realização é geralmente inferior a 5 minutos. O resultado da EH representa a média de todas as aquisições válidas e varia de 2,5 a 75kPa (39). São recomendadas 10 aquisições feitas na mesma área do parênquima hepático para que a mediana dos valores seja calculada, assim como a relação expressa entre o intervalo interquartil (IQR)/ mediana, que, para definir um exame de boa qualidade técnica, deve estar abaixo de 30% e uma taxa de sucesso > 60% (31,39–43).

Em nosso estudo foram realizadas aquisições de imagens em duas regiões diferentes, o qual denominamos, elastografia hepática padrão (EHP) ou convencional (figura 1), correspondendo ao encontrado na literatura, como descrito previamente. E elastografia hepática central (EHC) ou hilar (figura 2), que inovamos em nosso trabalho. Assim o chamamos, por ser feito as aquisições, próximo a veia porta no hilo hepático, pelo racional do aumento de pressões em câmeras direitas, devido à falta de válvulas nas veias hepáticas, permitindo assim, que o aumento da pressão na VCI atinja o leito sinusoidal sem qualquer atenuação. De acordo com a literatura, quando a IC persiste por longo período, a fibrose difusa ocorre a partir do centro do lóbulo hepático antes de progredir para a periferia. O progresso é lento, mas causa cirrose hepática grave (32). Em nosso estudo avaliaremos o grau de RH em pacientes com HP pré-capilar nas duas regiões e comparar com indivíduos saudáveis.

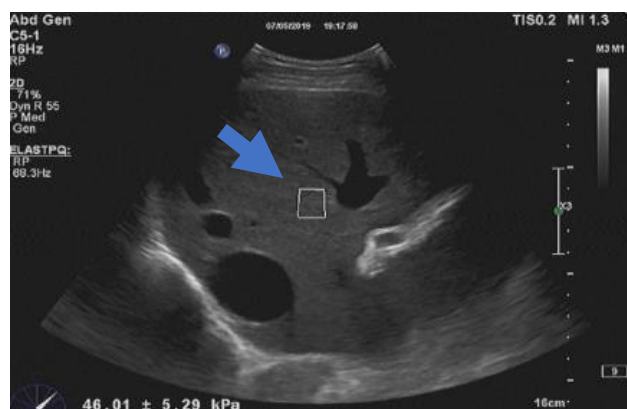
Figura 1- Elastografia hepática padrão ou convencional (EHP)



Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: A seta indica onde é mensurado a Elastografia hepática padrão (EHP)

Figura 2 - Elastografia hepática central ou hilar (EHC)



Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: A seta indica onde é mensurado a Elastografia hepática central (EHC)

3.7 ASPECTOS TÉCNICOS DO ECOCARDIOGRAMA

Os ecocardiogramas transtorácicos bidimensional foram realizados à beira leito no aparelho Vivid T8 da GE (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) com o transdutor setorial eletrônico multifrequencial, 3Sc (1,3 – 4,0 MHz) com recurso de Doppler pulsado, Doppler contínuo, Doppler tecidual, *speckle tracking*, mapeamento de fluxo a cores e monitorização eletrocardiográfica, por um único examinador especialista em ecocardiografia, cego em relação aos pacientes.

Registros digitais dos exames foram armazenados para possibilitar a posterior análise *off-line*. Todas as variáveis ecocardiográficas foram reanalisadas de forma *off-line* por um único ecocardiografista experiente. Para tais análises foi utilizado o programa EchoPAC versão 204 (GE Healthcare).

Os exames foram realizados com o paciente posicionado em decúbito lateral esquerdo e todas as imagens e medidas adquiridas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (44). Foram adquiridas imagens de vídeo correspondentes a 3 ciclos cardíacos associados aos complexos QRS. Os volumes sistólico e diastólico finais foram calculados pelo método de Simpson modificado, com subsequente cálculo da fração de ejeção. A massa ventricular esquerda obtida usando uma abordagem bidimensional linear e indexada para a superfície corporal.

A avaliação da deformação miocárdica foi realizada pelo *software* EchoPAC 204. Imagens dinâmicas bidimensionais (3 ciclos) com janela focada no VD e AD, com frequência variando entre 50 e 80 frames/ segundo, foram adquiridas para o cálculo

do *Strain* da parede livre do VD e do AD. A abertura e o fechamento da valva pulmonar são identificados a partir do Doppler contínuo da valva pulmonar adquirido na janela paraesternal eixo curto. Os traçados endocárdico e epicárdico foram rastreados de modo automático e a aquisição realizada após a verificação e ajuste pelo examinador, caso necessário. Usando um modelo de 3 segmentos, o *software* calcula o *Strain* da parede livre do VD a partir da média ponderada do pico sistólico do *Strain* longitudinal de cada um dos segmentos. Pacientes são excluídas do estudo na presença de mais de um segmento com aquisição inadequada. A deformação longitudinal foi definida como encurtamento percentual de uma região de interesse em relação ao seu comprimento original e é expresso como percentagem negativa. Porém, por convenção metodológica, adotamos o valor numérico absoluto.

Nas imagens adquiridas pelo modo M foram calculadas o TAPSE, utilizado para análise da função sistólica do VD, foram medidos no corte apical de 4 câmeras a partir da distância do segmento anular na excursão sistólica ao longo de seu plano longitudinal (44)

A análise do fluxo transvalvar mitral foi feita utilizando o Doppler pulsado a partir do corte apical 4 câmaras, colocando a amostra de volume na extremidade dos folhetos da valva mitral na diástole. A onda E corresponde à velocidade de enchimento diastólico precoce do VE, a onda A corresponde à velocidade de enchimento tardio do VE, durante a contração atrial, e desta forma se obtém a relação E/A. Foi obtido o tempo de desaceleração da onda E em ms (44)

O Doppler tecidual no anel mitral – septal, lateral, anterior e inferior – além da região lateral do anel tricúspide para cálculo das velocidades sistólica (S') e diastólica precoce (e') (44).

3.8 PERFIL LABORATORIAL

Foram coletadas amostras de sangue dos indivíduos que entraram para o estudo portadores de HP pré-capilar para dosagem sérica do perfil hepático: BBT, proteínas totais e frações, TGO, TGP, FA, GGT, além de sorologias para hepatites B e C, hemograma completo e dosagem de BNP.

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis numéricas com distribuição normal foram descritas como média e desvio padrão e aplicado o teste paramétrico, *t-Student*, enquanto as variáveis numéricas que não apresentavam distribuição normal foram descritas como mediana e amplitude e aplicado o teste não paramétrico de *Mann-Whitney*. As variáveis categóricas, por sua vez, foram apresentadas como frequência relativa e absoluta e aplicado teste exato de Fisher.

As correlações foram realizadas de acordo com o coeficiente de *Pearson* para as variáveis com distribuição normal, e a de *Spearman* para as que não apresentaram distribuição normal.

A análise de sobrevida foi feita através da construção de curvas *Kaplan-Meier* e o teste de *Log Rank*. Realizada a regressão de Cox para avaliação de preditores.

Todos os testes foram realizados com nível de significância de 5% e os intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram construídos.

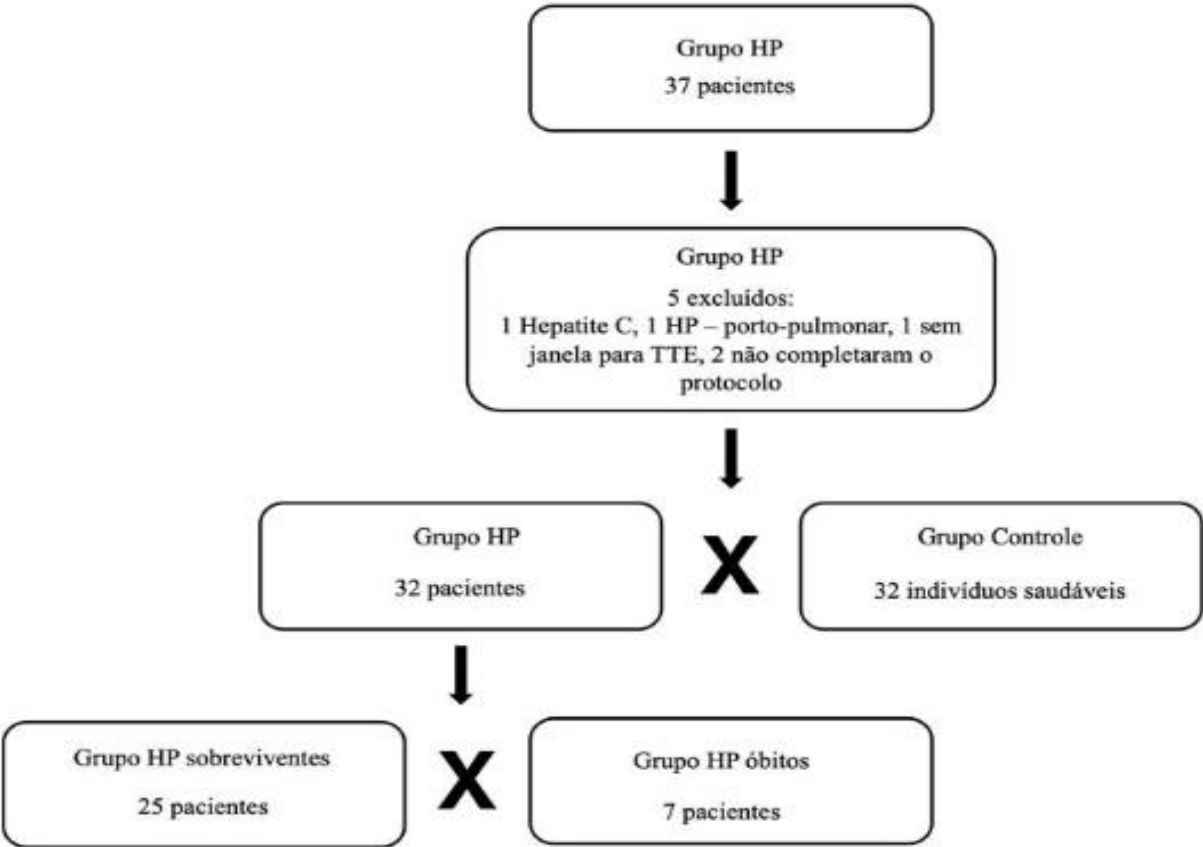
A análise estatística foi realizada utilizando o programa R.

5 RESULTADOS

5.1 DADOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS

Inicialmente havia 37 pacientes com HP pré-capilar, entretanto, 5 deles foram excluídos: 1 apresentava hepatite B, 1 esquistossomose, 1 não tinha janela para avaliação das câmaras cardíaca direita ao ETT e 2 não conseguiram completar o protocolo. Ficando para análise 32 pacientes com HP pré-capilar e 32 indivíduos no grupo controle (Figura 3).

Figura 3 – Fluxograma do estudo



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

A tabela 1, resume os dados clínicos, demográficos e hemodinâmicos da população estudada. Em ambos os grupos houve predomínio do sexo feminino, com 26 pacientes no grupo de HP (81%) e 25 no grupo controle (78,1%). A média de idade foi significativamente maior no grupo HP, 51,84 anos (17,06) e de 42,97 anos (14,39) no grupo controle, $p= 0,028$. A média da superfície corpórea foi significativamente

maior no grupo controle, $1,79\text{m}^2$ (0,23) e de $1,66\text{ m}^2$ (0,20) no grupo HP, $p= 0,017$. Quanto ao IMC, a média do grupo HP foi de 25,16 (2,98) e no grupo controle de 25,01 (3,48), $p= 0,854$, ou seja, os grupos apresentavam resultados semelhantes.

Com relação a etiologia da HP pré-capilar, houve um predomínio de HAP com 20 indivíduos (62,5%) do grupo I. Dentre as causas HP do grupo I: 14 de origem idiopática (70%), 1 portador de HIV (5%), 5 colagenoses (25%), dos quais: 3 secundário a esclerose sistêmica, 1 Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e 1 Artrite Reumatoide (AR). No grupo III, totalizou 5 pacientes (15,6%) dos quais, 1 Distúrbio Ventilatório Restritivo (DVR) acentuado, devido a cifoescoliose severa e 4 portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), com Distúrbio Ventilatório Obstrutivo (DVO) grave. No grupo IV, tivemos 7 pacientes (21,8%), dentre eles, 1 apresentava estenose subsegmentar da artéria pulmonar esquerda e 6 com Tromboembolismo Pulmonar (TEP).

De acordo com a classificação funcional dos pacientes com HP, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO-FC) (3), observamos um predomínio de 18 pacientes com classe funcional III (56.25%), seguido com mesmo quantitativo nos grupos I e II, 5 (15.62%) indivíduos em cada grupo e 4 (12,5%) com classe funcional IV.

Quanto a terapêutica medicamentosa em uso pelos paciente no período da entrada no estudo: 31,25% estavam sem nenhuma medicação, pois estavam sendo admitidos no serviço naquele momento, 16% com monoterapia em uso de inibidor da fosfodiesterase 5, 37.5% com dupla terapia, inibidor da fosfodiesterase 5 associado a algum antagonista do receptor da endotelina (bosentana ou ambrisentana) e 16% com terapia tripla, associando as duas terapias citadas anteriormente, a algum análogo da prostaciclina (iloprost ou selexipague).

Com relação a estratificação prognóstica de risco na HP, que avalia o risco de morte em 1 ano, dividindo os pacientes HP em 3 riscos: baixo (<5%), intermediário (5-20%) e alto (>20%) (3). Os pacientes do nosso estudo tinham a seguinte estratificação, 50% deles apresentavam baixo risco de morte, 25% risco intermediário e 25% tinham risco alto.

Com relação a presença de edema de membros inferiores ao exame físico, 10 (31.25%) pacientes com HP apresentavam esse achado no momento da inclusão no estudo e em nenhum dos indivíduos do grupo controle o edema foi encontrado.

5.2 DADOS DO CATETERISMO CARDÍACO DIREITO

A PAPM dos pacientes recrutados do ambulatório de HP apresentava uma média 52.72 mmHg, com desvio padrão de 21.51 mmHg, POAP média de 14.19 mmHg com desvio padrão de 4.56 mmHg e RVP 3.9 WU com desvio padrão de 0.75 WU, confirmando assim, tratar-se de pacientes com HP pré capilar, critério de inclusão necessário para poder participar do estudo.

Tabela 1 - Características clínicas, demográficas e CCD grupo HP e controle

Variáveis	Grupo HP N=32	Grupo controle N=32	p valor
Idade (anos)	51.84 (17.06)	42.97 (13.38)	0.028
Sexo			
Feminino	26 (81.25%)	25 (78.12%)	0.799
Masculino	6 (18.8%)	7 (21,8%)	
Superfície corporal (m²)	1.66 (0.20)	1.79 (0.23)	0.017
IMC	25.16 (2.98)	25.01 (3.48)	0.854

Grupo I- 20 (62.5%)

HIV 1 (5%)
Esclerodermia 3 (15%)
AR 1 (5%)
LES 1 (5%)
HAP idiopática 14 (70%)

Etiologia HP

Grupo III- 5 (15.6%)

DVR 1 (20%)
DVO 4 (80%)

Grupo IV- 7 (21.8%)

Estenose subsegmentar
da artéria pulmonar
esquerda 1(14.28%)
TEP 6 (85.72%)

Classificação funcional HP-WHO

Grau I 5 (15.62%)
Grau II 5 (15.62%)
Grau III 18 (56.25%)
Grau IV 4 (12.5%)

CCD

PAPM (mmHg)	52.72 (21.51)
POAP(mmHg)	14.19 (4.56)
RVP (WU)	3.9 (0.75)

Tratamento:	10 (31.25%)
Nada	05 (16%)
Monoterapia	12 (37.5%)
Dupla	05 (16%)
Tripla	
Estratificação de risco HP	Baixo 16 (50%) Intermediário 8 (25%) Alto 8 (25%)

Edema de MMII	10 (31.25%)	0
----------------------	-------------	---

Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: AR: Artrite reumatóide; CCD: cateterismo cardíaco direito; DVO: Distúrbio ventilatório obstrutivo; DVR: Distúrbio ventilatório direito; HAP: Hipertensão Arterial Pulmonar; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; HP: Hipertensão Pulmonar; IMC: índice de massa corpórea; LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; MMII: Membros Inferiores; TEP: Tromboembolismo pulmonar; WHO: *World Health Organization*.

As variáveis categóricas estão representadas em valores absolutos e percentuais e aplicado o teste exato de Fisher. As variáveis numéricas estão em representadas em mediana e amplitude e aplicado o teste de Mann-Whitney.

5.3 DADOS ECOCARDIOGRÁFICOS

O resumo dos achados 2D-STE dos grupos controle e HP, encontra-se na tabela 2. Observamos em ambos os grupos, as médias com seus respectivos desvios padrão e valor p, com significância de 5%.

A PSAP no grupo HP foi significativamente maior que no grupo controle (68.25 mmHg vs 19.89 mmHg, $p < 0.001$). O S' no grupo HP foi significativamente menor (11.56 cm/s vs 13.85 cm/s, $p = 0.006$), assim como, TAPSE (17.06 mm vs 21.78 mm, $p < 0.001$) e o FAC quando comparado ao grupo controle (34.12 % vs 57.08 %, $p < 0.001$). A relação TAPSE/PSAP apresentou também uma redução significativa, entre os indivíduos com HP quando comparado ao grupo controle (0.29 mm/mmHg vs 1,11 mm/mmHg, $p < 0.001$). A VRT foi significativamente maior no grupo HP (4 m/s vs 2,08 m/s, $p < 0,001$). Tanto o *Strain* AD (25.64 % vs 40.59 %, $p < 0.001$), como o *Strain* VD (15.15 % vs 22.5 %, $p < 0.001$), estavam significativamente reduzidos no grupo HP quando comparado ao controle, respectivamente. Demonstrando DVD no grupo HP, mostrando assim a gravidade do nosso grupo de pacientes.

A média do tamanho do AE nos pacientes com HP foi semelhante ao controle (33.72 cm² vs 32,31 cm², p=0.27). A fração de ejeção de VE (FEVE), apresentou média no grupo com HP significativamente maior quando comparada ao controle (71,81% vs 65.62% p<0,001), embora em ambos os grupos o valor esteja normal. A relação E/A apresentou sua média significativamente menor no grupo com HP (0.99 vs 1.42, p=0.001) quando comparada ao controle. As média da relação E/e' observada entre os grupos HP e controle (6.18 vs 6.43, p=0.51) respectivamente, assim como a média do E lateral (0.15 vs 0.14 p=0.862) foram semelhantes em ambos os grupos. Quanto a média do E septal, o grupo HP foi significativamente menor que o grupo controle (0.09 vs 0.11, p<0.001). Essas alterações diastólicas VE se devem a interdependência ventricular. O derrame pericárdico (DP) não esteve presente em nenhum dos indivíduos do grupo controle, enquanto no grupo HP, 25 deles (78.2%) também não apresentavam DP e em 7 indivíduos (21,8%) foi encontrado pequeno derrame pericárdico.

Tabela 2 - Parâmetros ecocardiográficos

Variáveis	Grupo controle 32	Grupo HP 32	p-valor
PSAP (mmHg)	19.89 (3.96)	68.25 (23,66)	<0.001
S` (cm/s)	13.85 (2.19)	11.56 (3.98)	0.006
TAPSE (mm)	21.78 (3.53)	17.06 (5.26)	<0.001
FAC (%)	57.08 (6.22)	34.12 (12.76)	<0.001
TAPSE/PSAP (mm/mmHg)	1.11 (0.27)	0.29 (0.16)	<0.001
VRT (m/s)	2.08 (0.28)	4 (1.05)	<0.001
Strain do AD (%)	40.59 (7.61)	25.64 (17.30)	<0.001
Strain do VD (%)	22,5 (4,76)	15,15 (5,67)	<0.001
AE (cm ²)	32.31 (4.49)	33,72 (5.02)	0.27
DDFVE (mm)	44.69 (4.74)	40.78 (5.52)	0.005
MVE/SC (g/m ²)	65.58 (5.20)	68.21 (6.34)	0.085
FEVE (%) (SIMPSON)	65.62% (5.74)	71.81% (6.20)	<0.001

E/A	1.42 (0.47)	0.99 (0.55)	0,001
E/e`	6.43 (1.23)	6.18 (1.82)	0.51
E lateral	0.14 (0.03)	0.15 (0.16)	0.862
E septal	0.12 (0.02)	0.09 (0.02)	<0.001
Derrame pericárdico			
Ausente	32 (100%)	25 (78,2%)	
Presente	0	7 (21,8%)	

Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: AE: Átrio esquerdo; DDFVE: diâmetro diastólico final de ventrículo esquerdo; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; E/A relação amplitude onda E do fluxo mitral/amplitude da onda e doppler tecidual no anel mitral; E/e´ : razão entre a velocidade diastólica E do fluxo mitral e a velocidade diastólica e` do anel mitral; FAC: variação da área fracional; FEVE: fração ejeção do ventrículo esquerdo; HP: Hipertensão pulmonar; MVE/SC: massa do ventrículo esquerdo pela superfície corpórea; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; S´: velocidade sistólica do anel tricúspide; *Strain* AD: *Strain* do átrio direito; *Strain* VD: *Strain* do ventrículo direito; TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricúspide; VRT: velocidade máxima de refluxo tricúspide.

As variáveis numéricas estão apresentadas como média e desvio padrão. Para variáveis numéricas foi usado o teste t-Student. As variáveis categóricas estão apresentadas em valor absoluto e percentual.

5.4 DADOS DA ELASTOGRAFIA HEPÁTICA

Os achados da EHP e EHC são apresentados na tabela 3. Aplicado o teste t-Student, obtidas as médias com seus respectivos desvios padrão e valor p, com significância de 5%.

A EHP, sua média, foi significativamente maior no grupo HP quando comparada ao grupo controle (9.79 kPa vs 4.37 kPa p=0,002). Na EHC, medida essa como já comentado previamente em metodologia, inovada em nosso estudo, o grupo HP também apresentava maior valor que o grupo controle (11.66 kPa vs 6,29 kPa, p=0,002). Demonstrando uma maior rigidez hepática, evidenciada tanto na EHP quanto na EHC, nos pacientes com HP quando comparada ao grupo controle.

Calculamos o gradiente entre as EH, assim como a razão entre elas nos grupos controle *versus* HP, respectivamente (-1.93 vs -1.81, p=0.889), (0.71 vs 0.80, p=0.139) sem diferença significativa, demonstrando que o aumento da RH ocorre de forma homogênea.

Tabela 3 - Medidas das Elastografia Hepáticas Padrão e Central

Variáveis	Grupo controle N=32	Grupo HP N=32	p valor
EHP (kPa)	4.37 (1.04)	9.79 (9.28)	0.002
EHC (kPa)	6.29 (1.61)	11.66 (9.42)	0.002
EH (P-C)	-1.93 (1.27)	-1,81 (4.42)	0.889
EH (P/C)	0.71 (0.15)	0,80 (0.29)	0,139

Fonte: Dados da pesquisa (2024)

Legenda: EH (P-C): subtração da elastografia hepática padrão menos a elastografia hepática central; EH (P/C): relação da elastografia hepática padrão pela elastografia hepática central; EHC: Elastografia hepática central; EHP: Elastografia hepática padrão.

As variáveis numéricas estão apresentadas como média e desvio padrão. Foi aplicado teste t-Student.

5.5 CORRELAÇÕES

As correlações apresentadas na tabela 4, foram realizadas de acordo com o coeficiente de *Pearson* com significância de 5%.

A EHP apresentou correlação positiva forte com EHC (0.889, $p < 0.001$), correlação negativa fraca com: *Strain* AD (-0.498, $p = 0.004$), *Strain* VD (-0.469, $p = 0.007$), correlação positiva fraca com GGT (0.492, $p = 0.005$), BBT (0.452, $p = 0.011$) e FA (0.458; $p = 0.010$), ou seja, denotando em nosso grupo HP que quanto maior a EHP, maior a EHC com aumento das enzimas de colestase e piora da função do eixo AD-VD, piora da função do coração direito.

Os demais parâmetros laboratoriais e ecocardiográficos não apresentaram correlações com a EHP. Dados resumidos na tabela 4 apresentada a seguir.

Tabela 4 - Correlações entre a Elastografia Hepática Padrão (EHP)

Variáveis	Correlação	P
EHC (kPa)	0.889	<0.001***
<i>Strain</i> AD (%)	-0.498	0.004 ***
<i>Strain</i> VD (%)	-0.469	0.007**
TAPSE/PSAP (mm/mmHg)	-0.206	0.258

BNP (pg/dL)	0.266	0.199
GGT (U/L)	0.492	0.005**
PSAP (mmHg)	0.189	0.300
S' (cm/s)	-0.238	0.190
TAPSE (mm)	-0.242	0.183
FAC (%)	0.112	0.563
TGO (U/L)	0.338	0.063
TGP (U/L)	0.181	0.329
BBT (mg/dL)	0.452	0.011**
Albumina (g/dL)	0.043	0.817
SaO2 (%)	-0.127	0.505
RDW (%)	-0.049	0.790
FA (U/L)	0.458	0.010**

Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: BBT: Bilirrubina total; BNP: peptídeo natriurético do tipo B; EHC: Elastografia hepática central; FA: Fosfatase alcalina; FAC: Variação da área fracional; GGT: Gamaglutamiltransferase; PSAP: Pressão sistólica da artéria pulmonar; RDW: Amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos; S': Velocidade sistólica do anel tricúspide; SaO2: Saturação arterial de oxigênio; Strain AD: *Strain* do átrio direito; Strain VD: *Strain* do ventrículo direito; TAPSE: Excursão sistólica do Plano Anular Tricúspide; TGO: Transaminase oxalacética; TGP: Transaminase pirúvica. Coeficiente de correlação de Pearson.

A EHC, apresentou correlação positiva forte com a EHP (0.889, $p < 0.001$) e com BBT (0.641, $p < 0.001$), correlação positiva moderada com GGT (0.540, $p = 0.002$), correlação negativa moderada com: SaO2 (-0.643, $p < 0.001$), negativa fraca com *Strain* AD (-0,474, $p < 0,006$) e *Strain* VD (-0,394, $p = 0,026$). Na EHC sua elevação, ou seja, maior RH, guardou correlação com o aumento da: EHP, bilirrubinas, GGT, com a piora do eixo AD-VD, representado pelo strain AD e VD, e com a queda da saturação de oxigênio. Dados resumidos na tabela 5.

Tabela 5 - Correlações entre Elastografia Hepática Central (EHC)

Variáveis	Correlação	P
EHP (kPa)	0.889	<0.001***
Strain AD (%)	-0.474	<0.006**
Strain VD (%)	-0.394	0.026*
BBT (pg/dL)	0.641	<0.001***
GGT (U/L)	0.540	0.002**
PSAP (mmHg)	0.041	0.825
S` (cm/s)	-0.202	0.268
TAPSE (mm)	-0.146	0.426
FAC (%)	-0.072	0.712
TAPSE/PSAP (mm/mmHg)	-0.097	0.599
SaO2 (%)	-0.643	<0.001***
RDW (%)	-0.078	0.670
BNP (pg/dL)	0.068	0.747
TGO (U/L)	0.245	0.184
TGP (U/L)	0.101	0.589
Albumina (g/dL)	-0.007	0.971
FA (U/L)	0.315	0.084
Hematócrito (%)	0.091	0.622

Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: BBT: Bilirrubinas totais; BNP: Peptídeo natriurético do tipo B; EHP: Elastografia hepática padrão; FA: Fosfatase alcalina; FAC: Área de variação fracional; GGT: Gamaglutamiltransferase; PSAP: Pressão sistólica da artéria pulmonar; RDW: Amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos; S': Velocidade sistólica do anel tricúspide; SaO2: Saturação arterial de oxigênio; Strain AD: *Strain* do átrio direito; Strain VD: *Strain* do ventrículo direito; TAPSE: Excursão sistólica do plano anular tricúspide; TGO: Transaminase oxalacética; TGP: transaminase pirúvica.

Coeficiente de correlação de *Pearson*.

Em nosso estudo, o *Strain AD* apresentou correlação negativa moderada com EHP (-0.632, $p < 0.001^{***}$), correlação negativa fraca com EHC (-0.474, $p < 0.006^{**}$) e

GGT (-0.382, $p=0.036$). Apresentou correlação positiva moderada com *Strain* VD (0.690, $p<0.001$), positiva fraca com PSAP (0.363, $p=0.041$) e SaO₂ (0.319, $p=0.039$). Denotando que com a piora da função do AD, há um aumento na RH e essa piora funcional do AD está relacionada ao aumento da PSAP, ou seja, devido ao aumento da pós-carga do VD, existe uma piora na função eixo AD-VD, representado pelo strain, acarretando assim, elevação das bilirrubinas e GGT, além da piora na saturação de oxigênio. Dados resumidos na tabela 6.

Tabela 6 - Correlações entre o *Strain* AD

Variáveis	Correlação	P
EHP (kPa)	-0,632	<0,001***
EHC (kPa)	-0,474	<0,006**
<i>Strain</i> VD (%)	0,690	<0,001***
PSAP (mmHg)	0.363	0.041*
BBT (mg/dL)	-0.202	0.046*
GGT (U/L)	-0.382	0.036*
SaO ₂ %	0.319	0.039*

Fonte: Dados da pesquisa (2024).
Legenda: EHP: Elastografia hepática padrão; EHC: Elastografia hepática central; *Strain* VD: *Strain* do ventrículo direito; PSAP: Pressão sistólica da artéria pulmonar; BBT: Bilirrubinas totais; GGT: Gamaglutamiltransferase; SaO₂: Saturação arterial de oxigênio.
Coeficiente de correlação de *Pearson*.

O *Strain* VD teve correlação e negativa moderada com GGT (-0.522, $p=0.003$), negativa fraca com: EHP (-0.469, $p=0.007$), EHC (-0.394, $p=0.026$), PSAP (-0.359, $p=0.044$) e TAPSE/PSAP (-0.404, $p=0.022$). Apresentou correlação positiva moderada com *Strain* AD (0.690, $p<0.001$) e positiva fraca com a SaO₂ (0.319, $p=0.039$). Quanto maior a pós carga de VD, pior é a função do VD, acarretando uma maior RH, devido a perda do acoplamento VD-AP e VD-AD, com aumento GGT e queda na saturação de oxigênio, conforme a hipótese do nosso estudo. Dados resumidos na tabela 7.

Tabela 7 - Correlações entre o *Strain* VD

Variáveis	Correlação	P
EHP (kPa)	-0.469	0.007**
EHC (kPa)	-0.394	0.026*
PSAP (mmHg)	-0.359	0.044*
TAPSE/PSAP (mm/mmHg)	-0.404	0.022**
<i>Strain</i> AD (%)	0.690	<0.001***
GGT (U/L)	-0.522	0.003**
SaO2 %	0.208	0.05*

Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: EHP: elastografia hepática padrão; EHC: elastografia hepática central; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; TAPSE/PSAP: relação entre o excursão sistólica do plano anular tricúspide e a pressão sistólica da artéria pulmonar; *Strain* AD: *Strain* do átrio direito; GGT: gamaglutamiltransferase; SaO2: saturação de oxigênio.

Coefficiente de correlação de Pearson.

A PSAP demonstrou apenas correlação negativa fraca com *Strain* AD (-0,361, p=0,041) e *Strain* VD (-0.359, p=0.044). Quanto maior a pós carga de VD pior é a função VD e AD, mas não guardou correlação com a EH. Dados resumidos na tabela 8.

Tabela 8 - Correlações entre PSAP

Variáveis	Correlação	P
<i>Strain</i> AD (%)	-0.363	0.041*
<i>Strain</i> VD (%)	-0.359	0.044*

Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: PSAP: Pressão sistólica da artéria pulmonar; *Strain* AD: *Strain* do átrio direito; *Strain* VD: *Strain* do ventrículo direito.

Coefficiente de correlação de Pearson.

O FAC exibiu correlação moderada positiva com S` (0.521, p=0.004) e TAPSE (0.587, p<0.001), sem correlação com a EH. Dados resumidos na tabela 9.

Tabela 9 - Correlações entre FAC

Variáveis	Correlação	p valor
S' (cm/s)	0.521	0.004**
TAPSE (mm)	0.587	<0.001***

Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: FAC: Área de variação fracional; S': velocidade sistólica do anel tricúspide; TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricúspide.

Correlação de *Pearson*.

O S' apresentou correlação positiva forte com TAPSE (0.721, $p < 0,001$), positiva moderada com FAC (0.521, $p = 0.004$) e negativa fraca com VRT (-0.402, $p = 0.022$), sem correlação com a EH. Dados resumidos na tabela 10.

Tabela 10 - Correlações entre S'

Variáveis	Correlação	p valor
TAPSE (mm)	0.721	$p < 0,001$ ***
FAC (%)	0.521	0.004
VRT (m/s)	-0.402	0.022

Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: FAC: Variação da área fracional; S': Velocidade sistólica do anel triscúpide; TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricúspide; VRT: velocidade máxima de refluxo tricúspide.

Coeficiente de *Pearson*.

O TAPSE/PSAP demonstrou correlação negativa moderada com VRT (-0.595, $p < 0,001$), fraca com *Strain* VD (-0.404, $p = 0.022$), correlação positiva forte com TAPSE (0.704, $p < 0.001$). Quanto maior a perda do acoplamento VD-AP, menor é o *Strain* VD e a velocidade do refluxo tricúspide. Não apresentou correlação com a EH. Dados resumidos na tabela 11.

Tabela 11 - Correlações entre TAPSE/PSAP

Variáveis	Correlação	p valor
<i>Strain</i> VD	-0.404	0.022
VRT (m/s)	-0.595	<0.001
TAPSE (mm)	0.704	<0.001

Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: PSAP: Pressão sistólica da artéria pulmonar; *Strain* VD: *Strain* ventrículo direito; TAPSE: excursão sistólica do anel tricúspide; VRT: velocidade máxima de refluxo tricúspide.

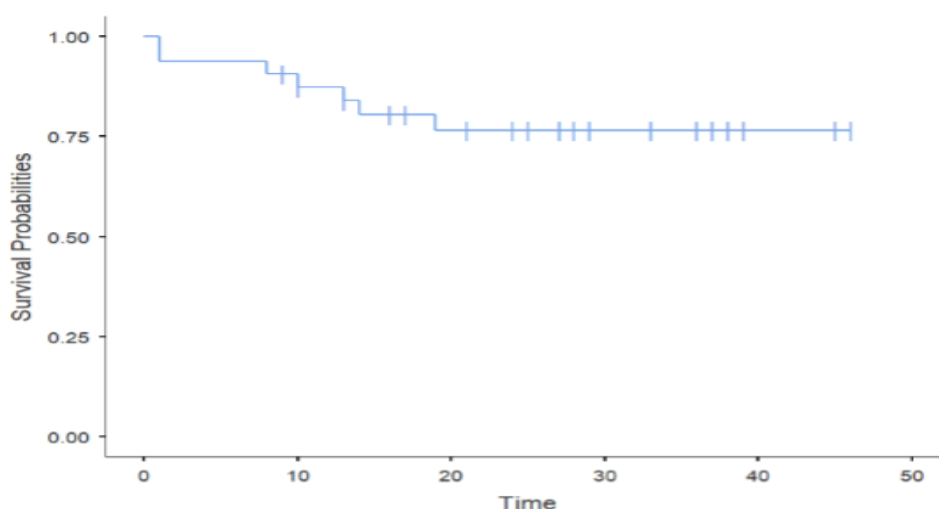
Coeficiente de correlação de *Pearson*

5.6 SOBREVIDA

A análise de sobrevida foi feita através da construção de curvas *Kaplan-Meier* e o teste de *Log Rank*. Realizada a regressão de Cox para avaliação de preditores.

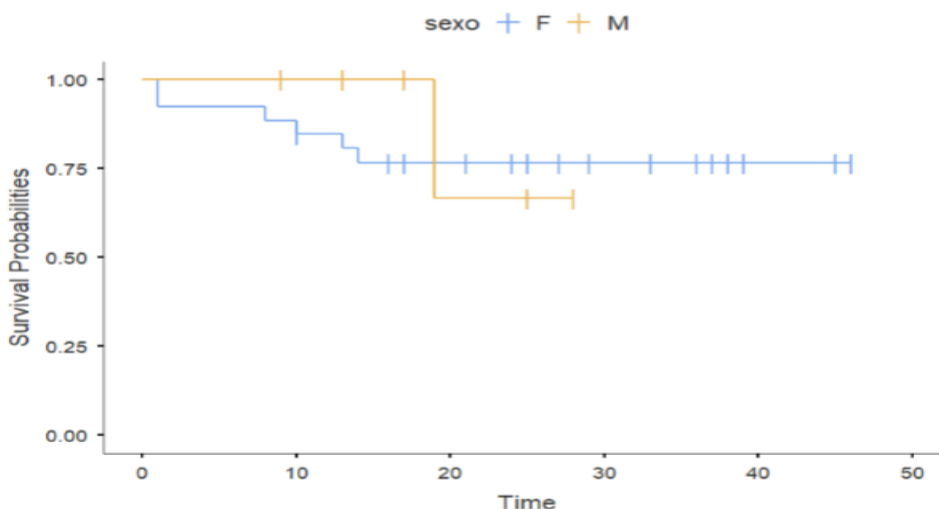
Durante o período médio do estudo $22,3 \pm 14,9$ meses (figura 4), 7 (21,87%) indivíduos do grupo HP faleceram. Quanto ao sexo (figura 5), houve óbito em 6 pacientes (85,71%) do sexo feminino e 1 (14,29%) do sexo masculino, porém não diferença significativa entre eles ($X^2 0.067$, $p=0.795$), o mesmo ocorreu com relação a idade HR 0.994 [0.951-1.039; $p=0.807$].

Figura 4 - Curva de sobrevida *versus* tempo



Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Figura 5 - Curva de sobrevida *versus* sexo



Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Na tabela 12, encontramos as características clínicas e demográficas dos grupos HP óbitos e HP sobreviventes.

Quanto a etiologia do grupo HP óbitos, 4 (57.14%) pertenciam ao grupo I dos quais, 3 eram HAP idiopática e 1 colagenose (LES); 3 (42.86%) eram do grupo III: 01 apresentava cifoescoliose grave e 2 com diagnóstico de DPOC. A mediana da idade não apresentou diferença entre os grupos, embora o grupo HP óbitos era mais jovem, (45,50 anos vs 49,00 anos, $p=0,562$), talvez porque a etiologia da HP no grupo óbitos que predominou foi a de HAP que acomete predominantemente indivíduos mais jovens, do sexo feminino. Quanto a classificação funcional, 4 pacientes (57.14%) apresentavam classe III e 3 pacientes (42.86%), não tivemos nenhum óbito na classe funcional I e II.

Aproximadamente 30% dos nossos pacientes fizeram o diagnóstico de HP pré-capilar, no momento da inclusão no trabalho, por isso, estavam sem nenhuma terapia medicamentosa instituída na admissão ao estudo, estávamos em plena pandemia, onde todos os ambulatórios apresentavam-se com funcionamento reduzido, os outros 70% já eram pacientes que faziam acompanhamento no ambulatório de HP do HULW. No grupo HP óbitos, 3 pacientes (42.86%) não se encontravam em uso de nenhuma terapia medicamentosa e 4 pacientes (57.14%) estavam com tripla terapia.

O derrame pericárdico foi identificado no ETT em 4 pacientes (57.14%) do grupo HP óbitos. Quanto a presença de edema de membros inferiores, 85% dos pacientes do grupo HP óbitos apresentavam ao exame físico, no momento da inclusão no estudo, inferindo assim sinais clínicos de congestão venosa sistêmica. Com relação a estratificação de risco na HP (figura 6), tivemos 4 pacientes (57.14%) com risco intermediário e 3 pacientes (42.86%) risco alto e nenhum paciente no risco leve no grupo HP óbitos.

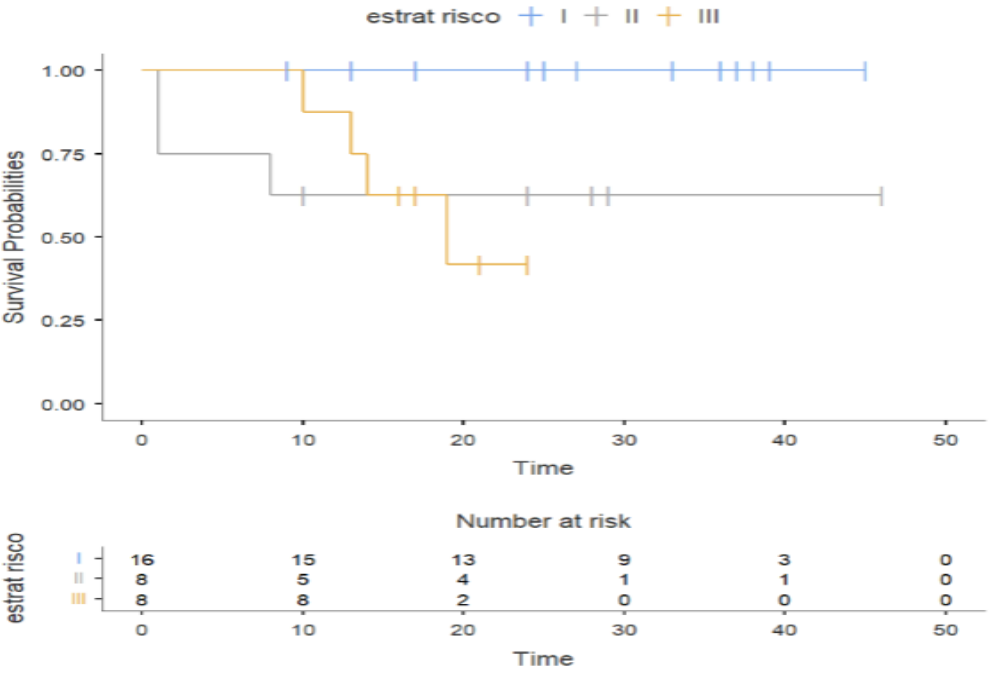
Tabela 12- Características clínicas e demográficos entre pacientes com HP sobreviventes e HP óbitos

Variáveis	Grupo HP sobreviventes N=25	Grupo HP óbitos N=7	p VALOR
Idade (anos)	52.00 [24.00, 70.00]	49.00	0.873
Sexo			
Feminino	20 (80%)	6 (85,71%)	
Masculino	5 (20%)	1 (14,29%)	

Etiologia da HP	Grupo I: 15 (60%) Grupo III: 3 (12%) Grupo IV: 7 (28%)	Grupo I: 4 (57,14%) Grupo III: 3 (42,86 %)	
Classificação funcional HP- WHO	Grau I - 5 (20%) Grau II - 5 (20%) Grau III - 13 (52%) Grau IV - 2 (80%)	Grau III - 4 (57,14%) Grau IV - 3 (42,86%)	
Tratamento:			
Nada	06(24%)	3 (42,86%)	
Monoterapia	05 (20%)		
Dupla	12 (48%)		
Tripla	02 (8%)	4 (57,14%)	
Derrame pericárdico	Ausente: 22 (88%) Presente: 3 (12%)	Ausente: 3 (42.86%) Presente: 4 (57.14%)	
Edema de MMII	4 (16%)	6 (85,7%)	<0.001
Estratificação de risco	Baixo 16 (64%) Intermediário 4 (16%) Alto 5 (20%)	0 4 (57,14%) 3 (42,86%)	0.004

Fonte: Dados da pesquisa (2024).
Legenda: HP: Hipertensão pulmonar; MMII: Membros inferiores; WHO: World Health Organization.
Variáveis categóricas número absoluto e porcentagem, teste exato de Fisher.

Figura 6 - Estratificação de risco



Fonte: Dados da pesquisa (2024).
Legenda: Estratificação de Risco I: leve; Risco II: intermediário; Risco III: alto

Na tabela 13, comparamos os pacientes HP sobreviventes versus óbitos, realizamos o teste de Mann Whitney com significância de 5%. A EHP entre os grupo HP óbitos e sobreviventes, respectivamente (9.64 kPa vs 5.0 kPa, $p=0.005$) e EHC (11.42 kPa vs 7.39 kPa, $p=0.021$), ambas as EH foram significativamente mais elevadas entre os pacientes que vieram a óbito, quando comparada ao grupo HP sobreviventes, refletindo assim uma maior RH, ou seja, maior congestão hepática passiva com uma piora da sobrevida no grupo HP óbitos.

Dentre os parâmetros clínicos, a SaO₂ foi significativamente menor entre os não sobreviventes (89% vs 94.50% $p=0.035$). Quanto aos parâmetros laboratoriais de função hepática foram mais elevados no grupo HP óbitos (BBT, TGO, TGP, FA, GGT), porém sem diferença significativa, entre os grupos HP (sobreviventes vs óbitos), o mesmo ocorreu com a dosagem de BNP. Dados resumidos na tabela 13.

Com relação aos parâmetros 2D-STE observamos em nosso grupo de pacientes com HP pré-capilar óbitos vs sobreviventes que apenas os parâmetros: *Strain* VD (11,60% vs 17,30%, $p=0.027$) foi significativamente menor no grupo HP óbitos, demonstrando assim uma DVD nesse grupo de pacientes. Os demais parâmetros ecocardiográficos: *Strain* AD, PSAP, S', FAC, VRT, TAPSE, incluindo o TAPSE/PSAP não apresentaram diferença significativa entre os grupos HP, sobreviventes e óbitos.

Tabela 13 - Comparação entre HP- Sobreviventes *versus* óbitos

Variáveis	Sobreviventes N= 25	Óbitos N= 7	Valor p
EHP (kPa)	5.00 [3.04, 37.07]	9.64 [4.72, 34.71]	0.005**
EHC (kPa)	7.39 [3.61, 25.82]	11.42 [7.71, 50.52]	0.021*
SaO ₂ %	94.50 [85, 98]	89 [85, 97]	0.035*
Strain AD %	20.00 [6.00, 67.00]	18.00 [3.20, 28.00]	0.164
Strain VD %	17.30 [6.00, 29.60]	11.60 [7.60, 18.70]	0.027*
PSAP mmHg	68.00 [30.00, 121.00]	78.00[40.0, 100.00]	0.065
S' (cm/s)	11.00 [6.00, 29.00]	11.00 [8.00, 15.00]	0.872
FAC (%)	34.50 [13.00, 59.00]	37.00 [19.50, 41.00]	0.721

V.R.T. (m/s)	3.88 [2.82, 5.45]	3.98 [2.64, 8.40]	0.682
TAPSE (mm)	17.00 [8.00, 31.00]	17.00 [11.00, 20.00]	0.982
TAPSE/PSAP (mm/mmHg)	0.24 [0.09, 0.77]	0.22 [0.12, 0.45]	0.698
BNP (pg/dL)	31.0[10.00, 1555]	35[14.00, 1738]	0.159
GGT (U/L)	42.00 [16.00, 196.00] 	66.50[40.00,203.00]	0.127
BBT (mg/dL)	0.60 [0.29, 1.73]	0.80 [0.30, 2.90]	0.282
TGO (U/L)	21.00 [13.00, 51.00]	25.00[15.00,111.00]	0.689
TGP (U/L)	20.00 [13.00, 75.00]	29.50[14.00,110.00]	0.651
FA (U/L)	64.00 [35.00, 233.00]	90.50[32.00,117.00]	0.169
RDW (%)	14,25 [12,00, 23,20]	15,15 [13,30, 18,30]	0.310

Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: BBT: Bilirrubinas totais; BNP: Peptídeo natriurético tipo B; EHC: Elastografia hepática central; EHP: Elastografia hepática padrão; FA: Fosfatase alcalina; FAC: Área de variação fracional; GGT: Gamaglutamiltransferase; PSAP: Pressão sistólica da artéria pulmonar; RDW: Amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos; S': Velocidade do anel tricúspide; SaO2: Saturação arterial de oxigênio; Strain AD: Strain do átrio direito; Strain VD: Strain do ventrículo direito; TAPSE: Excursão sistólica do plano anular tricúspide; TGO: Transaminase oxalacética; TGP: Transaminase pirúvica; VRT: Velocidade refluxo tricúspide.

Variáveis numéricas mediana e amplitude, teste de Mann-Whitney.

Na tabela 14, observamos os resultados da regressão de Cox para avaliação de preditores. A EHP, no grupo HP óbitos apesar de apresentar uma mediana mais elevada quando comparada ao grupo HP sobreviventes, a análise univariada mostrou, HR 1.058 [0.999- 1.12; p=0.054] ou seja, não apresentou impacto na sobrevida. Enquanto a EHC, no grupo HP óbitos seu aumento resultou em piora na sobrevida, HR 1.047 [1.001-1.095; p=0.041]. O aumento na EHC, acarretou um aumento em 4.7% no risco de óbito em nosso estudo.

O *Strain* VD foi o único parâmetro ecocardiográfico que apresentou um significativo impacto na sobrevida, HR 0.837 [0.705-0.995; p=0,043]. A queda no *Strain* VD aumentou em 16.24% o risco de morte.

A TGO foi o único parâmetro laboratorial que apresentou impacto significativo na sobrevida, HR 1.045 [1.004-1.089; p=0.031], no grupo HP óbitos. A elevação da TGO aumentou em 4.5% o risco de morte.

Tabela 14 - Análise univariada

Variáveis	HR (95% CI)	p valor
Sexo	0.751 [0.091-6.298]	0.796
Idade	0.995 [0.957-1.039]	0.807
EHC (kPa)	1.047 [1.002-1.095]	0.041*
EHP (kPa)	1.058 [0.999-1.12]	0.054
Strain VD (%)	0.837 [0.705-0.995]	0.043*
Strain AD (%)	0.947 [0.877-1.023]	0.166
PSAP (mmHg)	1.004 [0.973-1.036]	0.799
FAC (%)	0.998 [0.9446-1.056]	0.964
S'	0.985 [0.813-1.194]	0.881
TAPSE (mm)	0.979 [0.838-1.133]	0.740
TGP (U/L)	1.028 [0.994-1.063]	0.107
TGO (U/L)	1.045 [1.004-1.089]	0.031*
GGT (U/L)	1.008 [0.995-1.021]	0.215
BBT (mg/dL)	1.829 [0.668-5.005]	0.239
FA (U/L)	1.712 [0.995-1.073]	0.179
SaO2 %	0.989 [0.969-1.01]	0.319

Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: BBT: bilirrubinas totais; CI: Intervalo de Confiança; EHC: Elastografia Hepática Central; EHP: Elastografia Hepática Padrão; FA: variação da área fracional; FAC: variação da área fracional; GGT: gamaglutamiltransferase; HR: hazard Ratio; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; S': velocidade sistólica do anel tricúspide; SaO2: saturação arterial de oxigênio; Strain AD: *Strain* do átrio direito; Strain VD: Strain ventrículo direito; TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricúspide; TGO: transaminase oxalacética; TGP: transaminase pirúvica.

No modelo multivariado com os três parâmetros, Strain VD, EHC e TGO nenhum apresentou impacto na sobrevida, possivelmente se deve ao fato de termos apresentado poucos eventos (7 óbitos) e 3 variáveis a serem analisadas que para o número reduzido de eventos não foi possível apresentar significância, entretanto devido a colinearidade existente entre os parâmetros já demonstrado previamente,

EHC e Strain VD, devemos excluir um deles do modelo para avaliar impacto das outras duas variáveis. Na tabela 15, no modelo de análise EHC e TGO, foi demonstrado que a EHC apresentou impacto na sobrevida quando ajustada para TGO. Porém, quando avaliado Strain VD e TGO (tabela 16), nenhum dos parâmetros apresentou impacto significativo na sobrevida, assim como o Strain VD e EHC (tabela 17).

Tabela 15 - Análise TGO x EHC

Variáveis	HR (95% CI)	p valor
TGO (U/L)	1.043 [0.996-1.09]	0.067
EHC (kPa)	1.067 [1.006-1.11]	0.027

Fonte: Dados da pesquisa (2024).
Legenda: CI: Intervalo de Confiança; EHC: Elastografia Hepática Central; HR: hazard Ratio; TGO: transaminase oxalacética.

Tabela 16 - Análise TGO x Strain VD

Variáveis	HR (95% CI)	p valor
TGO (U/L)	1.036 [0.991-1.083]	0.111
Strain VD (%)	0.875 [0.734-1.044]	0.139

Fonte: Dados da pesquisa (2024).
Legenda: CI: Intervalo de Confiança; HR: hazard Ratio; TGO: transaminase oxalacética; Strain VD: Strain ventrículo direito.

Tabela 17- Análise EHC x Strain VD

Variáveis	HR (95% CI)	p valor
Strain VD (%)	0.863 [0.715-1.043]	0.127
EHC (kPa)	1.023 [0.973-1.075]	0.373

Fonte: Dados da pesquisa (2024).
Legenda: CI: Intervalo de Confiança; EHC: Elastografia Hepática Central; HR: hazard Ratio; TGO: transaminase oxalacética; Strain VD: Strain ventrículo direito.

6 DISCUSSÃO

Em nosso estudo avaliamos 32 indivíduos adultos, maiores de 18 anos, portadores de HP cujo mecanismo fisiopatológico se deve ao aumento da pressão pré-capilar, foram excluídos HP pós-capilar para afastarmos causas secundárias a disfunção VE, para podermos assim, isolar os achados encontrados, e avaliarmos a função de VD em pacientes com HP pré-capilar. Foram ainda excluídos pacientes com quaisquer patologia hepática, além de HP porto-pulmonar, para avaliarmos a EH de pacientes sem hepatopatias prévias com aumento da resistência vascular pulmonar, onde a RH se deve a DVD acarretando congestão hepática passiva como mecanismo fisiopatológico para as alterações na EH e nos achados laboratoriais. Comparamos os achados 2D-STE e EH com o mesmo número de indivíduos saudáveis, sem comorbidades, o qual foi denominado de grupo controle.

Quanto a etiologia da HP, a HAP representou 43% do total da nossa amostra, corroborando com os dados na literatura, onde a HAP predomina no sexo feminino, comprometendo adultos jovens, entre terceira e quarta década (3). Com relação a idade, o grupo com HP foi significativamente mais jovem que o grupo controle, possivelmente pelo predomínio no estudo de pacientes com HAP cuja epidemiologia predomina em mulheres jovens.

Com relação ao IMC, os resultados foram semelhantes entre ambos os grupos, não havendo diferença entre eles, fato relevante em nossa pesquisa, devido ao uso da EH, gerando com isso uma maior confiabilidade nos resultados encontrados em ambos os grupos.

Quanto a classificação funcional do grupo HP houve um predomínio de pacientes, WHO FC classe III (56,25%), evidenciando assim o quão sintomáticos eram os nossos pacientes. Se somada aos pacientes da classe funcional IV 12.5%, totalizamos 68.75% da população estudada. Quanto as classes I e II, apresentavam o mesmo número de pacientes, representando assim 15.62% da nossa amostra em cada uma delas, totalizando se somada 31.25%.

A maioria dos nossos paciente com HP estavam com terapia medicamentosa dupla 37.5%, seguido por 31.25% que não usavam nada, porque estavam naquele momento sendo admitidos no ambulatório de HP. E a mesma distribuição entre os que usavam mono e tripla terapia 15.6% em cada grupo. Mostrando assim, que

apesar do predomínio de pacientes funcionalmente graves em nossa pesquisa, 31.25% deles não realizavam nenhum tratamento medicamentoso quando o estudo foi realizado, pois teriam sido referenciados para o ambulatório de HP do HULW e recebido o seu diagnóstico no momento da inclusão no estudo.

Com relação aos parâmetros ecocardiográficos, quando comparado os pacientes portadores de HP com o grupo controle saudável observamos, PSAP média encontrada 68.50 mmHg, enquanto o valor médio no grupo controle foi normal de 19.85 mmHg, $p < 0.001$. A média do S' no grupo HP foi normal (11.56 cm/s), embora significativamente mais baixo que no grupo controle (13.85 cm/s, $p = 0.006$). O TAPSE médio no grupo HP (17.06 mm), encontrava-se no limite inferior da normalidade, embora estatisticamente mais baixo que o encontrado no grupo controle, saudável (21.78 mm, $p < 0.001$). Os parâmetros ecocardiográficos, S' e TAPSE, são medidas unidimensionais relativa à posição do transdutor, essas medidas são influenciadas de acordo com a translação cardíaca (44) podendo assim justificar seus valores em nosso grupo HP. O FAC, no grupo HP encontrava-se reduzido, indicando disfunção sistólica do VD, com uma média de 34.12%, significativamente mais baixo que no grupo controle, 57.08%, $p < 0.001$. A relação TAPSE/PSAP onde avaliamos a complacência do VD, o acoplamento VD/AP, apresentava-se reduzida no grupo HP, ou seja, menor complacência do VD nesses indivíduos, com uma diferença significativa quando comparado ao grupo controle (0.29 mm/mmHg vs 1.11 mm/mmHg, $p < 0.001$). O VRT foi significativamente maior no grupo HP (4 m/s vs 2.08 m/s, $p < 0.001$). O *Strain* parede livre do VD, encontrava-se reduzido no grupo HP, quando comparado ao grupo controle essa redução foi significativa (15.15% vs 22%, $p < 0.001$), respectivamente. A redução do *Strain* VD evidenciou que o nosso grupo HP, além apresentar-se bastante sintomáticos, funcionalmente também eram graves, apresentavam-se com disfunção de VD, que é a principal causa de aumento na mortalidade e redução sobrevida em pacientes com HP independentemente da sua etiologia (1–4).

Taniguchi e cols., hipotetizaram que o valor elevado da EH se devia a congestão hepática residual e que poderia predizer eventos cardíacos adversos relacionados a insuficiência cardíaca (10). Esses achados denotavam que o grau de RH na alta hospitalar poderia ser utilizado como um indicador de prognóstico de falência cardíaca. Estes autores realizaram o primeiro estudo que demonstrou o valor prognóstico da EH em pacientes com IC. A frequência de edema em MMII entre os

autores, foi apenas de 7%, porém em nosso trabalho sua frequência foi mais elevada totalizando 31.25% dos pacientes do grupo HP. Observamos ainda que o edema de MMII, esteve presente em 6 (85.7%) dos 7 indivíduos do grupo HP óbitos, refletindo nesse grupo a elevada prevalência de congestão venosa sistêmica. Os autores dividiram de acordo com os achados da EH seus pacientes em 3 grupos: grupo I, apresentavam EH com valores dentro da normalidade ≤ 4.7 kPa, grupo II > 4.7 kPa a ≤ 6.9 kPa e no grupo III > 6.9 kPa, esse último grupo por apresentar maior valor na EH, tinha uma maior RH, foi o grupo que teve o pior prognóstico. Esses dados indicaram que a congestão hepática baseada nos achados da EH refletiam a pressão de enchimento em cavidades direita e que seus níveis mais elevados apresentaram pior desfecho clínico, semelhante ao que encontramos em nosso estudo. A mediana da EH encontrada pelos autores foi 5.6 kPa [IQR 4.4; 8.1 kPa], em nosso trabalho a média encontrada da EHP, no grupo HP foi mais elevada, 9,79 kPa (9.28 kPa), porém quando dividimos nosso grupo HP em sobreviventes e HP óbitos, observamos que a mediana da EHP entre os sobreviventes foi semelhante ao dos autores, 5 kPa enquanto a do grupo HP óbitos foi significativamente mais elevada (9.64 kPa; $p=0.005$), evidenciamos assim, um aumento da RH no grupo de pacientes HP com pior desfecho, semelhante ao visto pelos autores onde os pacientes que apresentavam EH elevada tinham maior probabilidade de eventos cardiovasculares, incluindo morte e necessidade de internação hospitalar. Os autores sugerem que a EH pode ser usada como um indicador fidedigno da congestão hepática subclínica e ainda refletir a gravidade da IC e eventos cardíacos adversos, mesmo em pacientes com tratamento otimizado para IC e sem edema visível ou exames de provas hepáticas alterados (10). Semelhante à nossa pesquisa a BNP não apresentou significância estatística quando comparado grupo HP sobrevivente e óbitos.

Hopper e cols. estudaram o impacto da falência cardíaca e mudança no *status* do volume através da EH. Os autores dividiram os seus pacientes em 4 grupos: Grupo 1 - Apresentavam falência de VE, Grupo 2 - Com falência de VD, Grupo 3 - Aqueles com falência de VE aguda descompensada e Grupo 4 - Os pacientes com doença renal em estágio final em hemodiálise. Observaram que a EH no Grupo 2, ou seja, no grupo com falência de VD, apresentava mediana de 9.7 kPa (5.0 kPa, 10.8 kPa) idêntica a média encontrada em nosso trabalho no grupo HP, EHP 9.79 kPa. Os autores encontraram ainda, uma correlação entre o aumento de BBT, GGT e TGP com a elevação da EH, de forma semelhante ao encontrado em nossa análise, onde

também observamos uma correlação da EHP com GGT (0.492, $p=0.005$) e BBT (0.452, $p=0.011$), porém não observamos correlação com a TGP (46). Nikolaou e cols. relataram, assim como em nosso estudo, um aumento dos níveis de FA e BBT nos pacientes com congestão sistêmica por compressão dos ductos biliares. A hiperemia e congestão da zona central do lóbulo hepático são os substratos histopatológicos da hepatopatia cardíaca não isquêmica (22,47). A GGT e FA são localizadas no epitélio biliar e se elevam em condições envolvendo dano do canalículo biliar. Nosso achado está de acordo com a literatura mostrando que a lesão hepática por IC é caracterizada por dano colestático (10,13,16–18). Poelzl e cols. demonstraram que as enzimas colestáticas, mas não as transaminases, estão estritamente ligadas à gravidade e à cronicidade da IC (19), semelhante ao encontrado em nosso estudo.

Observamos que a EHP, sua média, foi significativamente maior no grupo com HP quando comparada ao grupo controle (9.79 kPa vs 4.37 kPa $p=0,002$). Na EHC, medida essa como já comentado previamente em metodologia, inovada em nosso estudo (11.66 kPa vs 6,29 kPa, $p=0,002$), nossa hipótese é de que a EHC seja maior que a EHP, pelo fato de ser aferida na região do hilo hepático, próximo a veia porta, pelo aumento da pressão no sistema porta devido a congestão hepática passiva e ainda, de acordo com a literatura, geralmente os achados de fibrose são mais proeminentes imediatamente adjacente à veia central (43), assim como a presença de graus variáveis de colestase (19,45).

Em nosso grupo de pacientes com HP, 16 deles, ou seja, 50% apresentavam estratificação de risco leve, 7 (21,8%) risco intermediário e 8 (25%) risco elevado. Dos 7 pacientes do grupo HP óbitos, 4 (57,15%) apresentavam estratificação de risco intermediário, ou seja, a metade da população do nosso grupo de pacientes HP que se apresentava com estratificação de risco intermediário faleceu durante o período do nosso estudo e os outros 3 (42,85%) pacientes que vieram a óbito, tinham sua estratificação de risco como elevada. A estratificação de risco da HP, avalia o risco de morte em 1 ano, onde os pacientes de baixo risco tem $< 5\%$, intermediário de 5-20% e alto risco $> 20\%$ (3), não tivemos em nossa pesquisa nenhum óbito no grupo HP que apresentava a sua estratificação de risco como leve, demonstrando assim que a estratificação de risco leve se correlacionou com melhor sobrevida dos nossos pacientes com HP.

Os nossos pacientes com HP pré-capilar não apresentavam hepatopatias prévias e cursavam com disfunção de VD, evidenciado pelo 2D-STE, por *Strain* VD com valor médio 15,15% associado a perda do acoplamento ventrículo arterial, ou seja, perda da complacência do VD e artéria pulmonar, avaliada pela relação TAPSE/PSAP 0,29mm/mmHg. Ao dividirmos os nossos pacientes HP em sobreviventes e óbitos, observamos que o *Strain* VD, no grupo não sobreviventes foi significativamente menor que o encontrado no grupo HP sobreviventes (11.6% vs 17.30%; $p=0.027$) respectivamente, demonstrando uma maior DVD no grupo que veio a óbito. A relação TAPSE/PSAP não apresentou diferença estatística entre os grupos sobreviventes e óbitos. Na análise univariada de sobrevida, o *Strain* VD foi o único parâmetro ecocardiográfico que mostrou impacto significativo, corroborando ao encontrado na literatura, onde sua redução evidenciou ter impacto no prognóstico, com diminuição de sobrevida e incidência aumentada de desfechos desfavoráveis (3,10,12,28). Em nosso grupo HP óbitos 57% dos pacientes apresentavam derrame pericárdio, sinalizando também ser um achado ecocardiográfico de pior prognóstico, semelhante ao encontrado na literatura (3).

A interdependência ventricular desempenha um papel importante na HP, uma vez que o VD e o VE têm o septo em comum, circundados por fibras miocárdicas comuns e estão dentro de um pericárdio distensível. Essa interdependência ventricular torna-se visível na HP como um rápido arqueamento do septo para a esquerda durante o início da diástole do VE. O septo atua denunciando o desequilíbrio de carga tecidual do VD-VE, refletindo a sobrecarga tecidual do VD no quadro de HP. Está associado ao estiramento miocárdico septal e VE durante a ejeção tardia do VD, causando ineficiência mecânica do VD e contribuindo para o não enchimento completo ventricular esquerdo e atrofia (48). Justificando assim, nosso achado ecocardiográfico da relação E/A ser significativamente menor em nosso grupo HP quando comparado ao grupo controle normal.

Poucas pesquisas foram realizadas sobre disfunção hepática em pacientes com HAP, enquanto na disfunção do VE existem vários estudos. A congestão venosa hepática causada pela IC direita parece aumentar o risco de hepatite (6). Pacientes com HP pré-capilar apresentam níveis mais elevados de marcador de fibrose hepática, P4NP 7S, foram associados a maior PVC, sobrecarga de volume lado direito e mortalidade (6,10,20,21). Encontramos na análise univariada que 4 parâmetros apresentaram impacto na sobrevida de nossos pacientes: EHC, *Strain*

VD, TGO e estratificação de risco. A EHC, sua medida é realizada na proximidade do hilo hepático e pelo racional fisiopatológico, devido à ausência de válvulas nas veias hepáticas permitindo assim que o aumento da pressão na veia cava impacte no leito sinusoidal causando congestão centrolobular e fibrose perivenular (49), nos sinalizando que talvez a EHC possa ser usada como um novo marcador vascular, devido a localização onde é realizada a sua medida.

Furukawa e cols. foram os primeiros autores a demonstrarem a presença de fibrose hepática em pacientes com IC crônica acompanhada de HAP por EH (14). Os autores observaram que o índice de fibrose hepática contribuiu como preditor de prognóstico independentemente da deterioração clínica, outros fatores prognósticos existentes e ainda de marcadores de função hepática (14,34,50). Semelhante ao que observamos em nosso estudo onde a RH demonstrada através dos valores encontrados nas EHP e EHC, no grupo HP óbitos, foram significativamente maiores que no grupo HP sobreviventes, denotando assim, uma maior RH no grupo HP que faleceu. Porém em nossa pesquisa a elevação da TGO na análise univariada apresentou impacto na sobrevida dos pacientes com HP pré-capilar. No modelo multivariado devido ao número pequeno de eventos e a colinearidade entre o Strain VD e EHC, foi feita a análise de dois parâmetros entre si, e apenas a EHC apresentou impacto na sobrevida, demonstrando que talvez a TGO tenha sido um fator de confusão.

As limitações de nosso estudo se devem ao fato de ser realizada em um centro único, apresentar um número reduzido de pacientes, além do fato de não ser possível, pela gravidade de nossos pacientes, realizarmos biopsia hepática, padrão ouro para compararmos com os nossos achados da EH que demonstram maior rigidez hepática em nossos pacientes com HP pré-capilar. Também não foi possível realizarmos o teste da caminhada em nossos pacientes com HP, parâmetro utilizado para estratificação de risco pelo fato de o trabalho ter sido na época da pandemia o que impossibilitou a sua realização. Os achados desse estudo deverão ser reproduzidos em uma população maior de pacientes com HP pré-capilar envolvendo vários centros e ainda ser validada a EHC como uma nova ferramenta a ser utilizada.

7 CONCLUSÃO

Em pacientes portadores de HP pré-capilar foi evidenciado que a rigidez hepática é significativamente maior que no grupo controle saudável.

As elastografias padrão e central apresentaram correlação com os achados ecocardiográficos de *Strain* AD e *Strain* VD. A elastografia hepática, exame não invasivo de baixo custo e fácil realização poderá ser usada como um novo marcador de disfunção do VD.

O aumento da elastografia hepática, guardou correlação apenas com as enzimas de colestase: GGT, FA e BBT.

O aumento da rigidez hepática observada pela EHC, a presença de DVD e a elevação da TGO levaram a uma menor sobrevida no grupo de HP pré-capilar, assim como a elevação da estratificação de risco. Abrindo assim uma perspectiva de incluirmos a elastografia hepática como uma nova ferramenta para estratificação prognóstica de risco na HP pré-capilar.

Como a DVD é um marcador de mal prognóstico na IC de qualquer etiologia, talvez possamos utilizar a EHC como um novo marcador para outras etiologias de DVD, e ainda utilizá-la como marcador vascular para patologias que cursem com Hipertensão portal.

REFERÊNCIAS

1. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* [Internet]. 14 de dezembro de 2018 [citado 27 de junho de 2024];39(47):4175–81.
2. Gali N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* [Internet]. outubro de 2009 [citado 27 de junho de 2024];30(20):2493–537.
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J* [Internet]. 11 de outubro de 2022 [citado 27 de junho de 2024];43(38):3618–731.
4. Maron BA, Brittan EL, Hess E, Waldo SW, Barón AE, Huang S, et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 1º de setembro de 2020 [citado 27 de junho de 2024];8(9):873–84.
5. Naeije R, Manes A. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Review* [Internet]. 1º de dezembro de 2014 [citado 27 de junho de 2024];23(134):476–87.
6. Chin KM, Kim NHS, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron Artery Dis* [Internet]. fevereiro de 2005 [citado 27 de junho de 2024];16(1):13–8.
7. Dutta T, Aronow WS. Echocardiographic evaluation of the right ventricle: Clinical implications. *Clin Cardiol* [Internet]. 1º de agosto de 2017 [citado 27 de junho de 2024];40(8):542–8.
8. Murata M. Clinical Significance of Right Ventricular Function in Pulmonary Hypertension. *Keio J Med* [Internet]. 2021 [citado 27 de junho de 2024];70(3):60–7.
9. Rosenkranz S, Howard LS, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM. Systemic Consequences of Pulmonary Hypertension and Right-Sided Heart Failure.

Circulation [Internet]. 25 de fevereiro de 2020 [citado 27 de junho de 2024];141(8):678–93.

10. Taniguchi T, Ohtani T, Kioka H, Tsukamoto Y, Onishi T, Nakamoto K, et al. Liver Stiffness Reflecting Right-Sided Filling Pressure Can Predict Adverse Outcomes in Patients With Heart Failure. JACC Cardiovasc Imaging [Internet]. 1º de junho de 2019 [citado 27 de junho de 2024];12(6):955–64.
11. Nishi H, Toda K, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Kawamura M, et al. Novel method of evaluating liver stiffness using transient elastography to evaluate perioperative status in severe heart failure. Circ J [Internet]. 16 de janeiro de 2015 [citado 27 de junho de 2024];79(2):391–7.
12. Millonig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, Golriz M, Mehrabi A, et al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. J Hepatol [Internet]. fevereiro de 2010 [citado 27 de junho de 2024];52(2):206–10.
13. Taniguchi T, Sakata Y, Ohtani T, Mizote I, Takeda Y, Asano Y, et al. Usefulness of transient elastography for noninvasive and reliable estimation of right-sided filling pressure in heart failure. Am J Cardiol [Internet]. 1º de fevereiro de 2014 [citado 27 de junho de 2024];113(3):552–8.
14. Furukawa A, Tamura Y, Yamada K, Taniguchi H, Ohashi N, Okabe T, et al. Liver fibrosis index as a novel prognostic factor in patients with pulmonary arterial hypertension. Heart Vessels [Internet]. 1º de abril de 2022 [citado 27 de junho de 2024];37(4):601–8.
15. Gelow JM, Desai AS, Hochberg CP, Glickman JN, Givertz MM, Fang JC. Clinical predictors of hepatic fibrosis in chronic advanced heart failure. Circ Heart Fail [Internet]. 1º de janeiro de 2010 [citado 27 de junho de 2024];3(1):59–64.
16. Nickel NP, Galura GM, Zuckerman MJ, Hakim MN, Alkhateeb H, Mukherjee D, et al. Liver abnormalities in pulmonary arterial hypertension. Pulm Circ [Internet]. 2021 [citado 27 de junho de 2024];11(4):1–12.
17. Correale M, Tarantino N, Petrucci R, Tricarico L, Laonigro I, Di Biase M, et al. Liver disease and heart failure: Back and forth. Eur J Intern Med [Internet]. 1º de fevereiro de 2018 [citado 27 de junho de 2024]; 48:25–34.
18. Lau GT, Tan HC, Kritharides L. Type of liver dysfunction in heart failure and its relation to the severity of tricuspid regurgitation. American Journal of Cardiology [Internet]. 15 de dezembro de 2002 [citado 27 de junho de 2024];90(12):1405–9.
19. Poelzl G, Auer J. Cardiohepatic syndrome. Curr Heart Fail Rep [Internet]. 24 de janeiro de 2015 [citado 27 de junho de 2024];12(1):68–78.
20. Samsky MD, Patel CB, Dewald TA, Smith AD, Felker GM, Rogers JG, et al. Cardiohepatic interactions in heart failure: an overview and clinical implications. J

- Am Coll Cardiol [Internet]. 18 de junho de 2013 [citado 27 de junho de 2024];61(24):2397–405.
21. van Deursen VM, Damman K, Hillege HL, van Beek AP, van Veldhuisen DJ, Voors AA. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. J Card Fail [Internet]. janeiro de 2010 [citado 27 de junho de 2024];16(1):84–90.
 22. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, Seronde MF, Kivikko M, Laribi S, et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. Eur Heart J [Internet]. março de 2013 [citado 20 de dezembro de 2022];34(10):742–9.
 23. Alvarez AM, Mukherjee D. Liver Abnormalities in Cardiac Diseases and Heart Failure. Int J Angiol [Internet]. setembro de 2011 [citado 27 de junho de 2024];20(3):135.
 24. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zacà V, et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. J Ultrasound Med [Internet]. 1º de janeiro de 2011 [citado 27 de junho de 2024];30(1):71–83.
 25. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, Bogaard HJ, Naeije R. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2 de abril de 2019 [citado 27 de junho de 2024];73(12):1463–82.
 26. Markley RR, Ali A, Potfay J, Paulsen W, Jovin IS. Echocardiographic Evaluation of the Right Heart. J Cardiovasc Ultrasound [Internet]. 1º de setembro de 2016 [citado 27 de junho de 2024];24(3):183.
 27. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pelikka PA, Oh JK, et al. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. Circ Cardiovasc Imaging [Internet]. setembro de 2013 [citado 27 de junho de 2024];6(5):711–21.
 28. Momesso M, Tressino CG, Barretto RB de M, Le Bihan D. My Approach to Assessing Right Ventricular Strain. Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc [Internet]. 2020 [citado 27 de junho de 2024];33(4):1–5.
 29. Ryo K, Goda A, Onishi T, Delgado-Montero A, Tayal B, Champion HC, et al. Characterization of Right Ventricular Remodeling in Pulmonary Hypertension Associated with Patient Outcomes by 3-Dimensional Wall Motion Tracking Echocardiography. Circ Cardiovasc Imaging [Internet]. 21 de junho de 2015 [citado 27 de junho de 2024];8(6).
 30. Dandel M, Hetzer R. Echocardiographic assessment of the right ventricle: Impact of the distinctly load dependency of its size, geometry and performance. Int J Cardiol [Internet]. 15 de outubro de 2016 [citado 20 de dezembro de 2022];221:1132–42.

31. Krishna, M. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Clinical Liver Disease* 17(4):p 222-226, April 2021.
32. Carnaúba Junior D, Ferreira PRA, Tenore SB, Magalhães VC. Elastografia hepática: guia prático. 2020;1–158.
33. Castera L, Yuen Chan HL, Arrese M, Afdhal N, Bedossa P, Friedrich-Rust M, et al. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* [Internet]. 1º de julho de 2015 [citado 27 de junho de 2024];63(1):237–64.
34. Kashiyama N, Toda K, Nakamura T, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, et al. Evaluation of right ventricular function using liver stiffness in patients with left ventricular assist device†. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 1º de abril de 2017 [citado 27 de junho de 2024];51(4):715.
35. Ávila DX, Matos PA, Quintino G, De W, Martins A, Machado D, et al. Diagnostic and Prognostic Role of Liver Elastography in Heart Failure. *International Journal of Cardiovascular Sciences* [Internet]. 2020 [citado 20 de dezembro de 2022];33(3):227–32.
36. Colli A, Pozzoni P, Berzuini A, Gerosa A, Canovi C, Molteni EE, et al. Decompensated chronic heart failure: Increased liver stiffness measured by means of transient elastography. *Radiology* [Internet]. dezembro de 2010 [citado 27 de junho de 2024];257(3):872–8.
37. Lewis RA, Durrington C, Condliffe R, Kiely DG. BNP/NT-proBNP in pulmonary arterial hypertension: time for point-of-care testing? *Eur Respir Rev* [Internet]. 2020 [citado 27 de junho de 2024];29(156).
38. Hendriks PM, van de Groep LD, Veen KM, van Thor MCJ, Meertens S, Boersma E, et al. Prognostic value of brain natriuretic peptides in patients with pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* [Internet]. 1º de agosto de 2022 [citado 27 de junho de 2024];250:34–44.
39. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med* [Internet]. 1º de agosto de 2017 [citado 27 de junho de 2024];38(4):e48.
40. Barr RG, Nakashima K, Amy D, Cosgrove D, Farrokh A, Schafer F, et al. WFUMB Guidelines and Recommendations for Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 2: Breast. *Ultrasound Med Biol*. 1º de maio de 2015;41(5):1148–60.
41. Ferraioli G, Tinelli C, Zicchetti M, Above E, Poma G, Di Gregorio M, et al. Reproducibility of real-time shear wave elastography in the evaluation of liver elasticity. *Eur J Radiol* [Internet]. novembro de 2012 [citado 27 de junho de 2024];81(11):3102–6.

42. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* [Internet]. julho de 2007 [citado 27 de junho de 2024];56(7):968.
43. Soloveva A, Kobalava Z, Villevalde S V, Bayarsaikhan M, Garmash I V, Fudim M. [Prognostic value of liver stiffness in decompensated heart failure: results of prospective observational transient elastography-based study] - *PubMed* [Internet]. 2018 [citado 27 de junho de 2024]. p. 20–32.
44. Lang RM, Badano LP, Victor MA, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2015 [citado 27 de junho de 2024];28(1):1-39.e14.
45. Boland EW, Willius FA. Changes in the liver produced by chronic passive congestion: with special reference to the problem of cardiac cirrhosis. *Arch Intern Med* [Internet]. 1º de novembro de 1938 [citado 27 de junho de 2024];62(5):723–39.
46. Hopper I, Kemp W, Porapakham P, Sata Y, Condon E, Skiba M, et al. Impact of heart failure and changes to volume status on liver stiffness: non-invasive assessment using transient elastography. *Eur J Heart Fail* [Internet]. junho de 2012 [citado 27 de junho de 2024];14(6):621–7.
47. Myers RP, Cerini R, Sayegh R, Moreau R, Degott C, Lebrec D, et al. Cardiac hepatopathy: Clinical, hemodynamic, and histologic characteristics and correlations. *Hepatology*. 1º de fevereiro de 2003;37(2):393–400.
48. Noordegraaf AV, Chin KM, Haddad F, Hassoun PM, Hemnes AR, Hopkins SR, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *European Respiratory Journal* [Internet]. 1º de janeiro de 2019 [citado 27 de junho de 2024];53(1).
49. Møller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J* [Internet]. 21 de setembro de 2013 [citado 27 de junho de 2024];34(36):2804–11.
50. Luo R, Cui H, Huang D, Sun L, Song S, Sun M, et al. Early assessment of right ventricular function in systemic lupus erythematosus patients using strain and strain rate imaging. *Arq Bras Cardiol*. 1º de julho de 2018;111(1):75–81.