

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO
DA REGIÃO CENTRO-OESTE**

LEANDRO BASSO

**CIRCULAÇÃO CENTRAL E ENFISEMA PULMONAR POR TOMOGRAFIA
COMPUTADORIZADA EM INDIVÍDUOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
SISTÓLICA SEM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA:
CORRELAÇÕES COM VARIÁVEIS DO TESTE CARDIOPULMONAR DO
EXERCÍCIO**

CAMPO GRANDE

LEANDRO BASSO

**CIRCULAÇÃO CENTRAL E ENFISEMA PULMONAR POR TOMOGRAFIA
COMPUTADORIZADA EM INDIVÍDUOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
SISTÓLICA SEM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA:
CORRELAÇÕES COM VARIÁVEIS DO TESTE CARDIOPULMONAR DO
EXERCÍCIO**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do Título de Mestre, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob orientação do **Prof. Dr. Paulo de Tarso Guerrero Müller**.

**CAMPO GRANDE
2020**

LEANDRO BASSO

**CIRCULAÇÃO CENTRAL E ENFISEMA PULMONAR POR TOMOGRAFIA
COMPUTADORIZADA EM INDIVÍDUOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
SISTÓLICA SEM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA:
CORRELAÇÕES COM VARIÁVEIS DO TESTE CARDIOPULMONAR DO
EXERCÍCIO**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do Título de Mestre, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob orientação do **Prof. Dr. Paulo de Tarso Guerrero Müller**.

Banca examinadora

Prof. Dr. Paulo de Tarso Guerrero Müller
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Prof. Dr. Gaspar Rogério da Silva Chiappa
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Prof. Dr. Thiago Franchi Nunes
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

DEDICATÓRIA

Em primeiro lugar a Deus, nosso único caminho!

À família que sempre está ao meu lado, em especial minha esposa Milena.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Deus, fonte inspiradora, que nos proporcionou este momento.

À minha esposa Milena, por estar sempre ao meu lado, com apoio e carinho irrestrito.

Aos meus pais, pelo apoio e incentivo de sempre.

Ao professor e meu orientador Paulo de Tarso, pela paciência e pelos ensinamentos, um exemplo de profissional a ser seguido.

Agradeço aos voluntários que participaram deste estudo, sua contribuição foi fundamental.

Agradeço aos meus colegas de estudo, Tiago, Rodrigo, Eduardo, Gerson e Gisele.

Aos colaboradores dos setores de Pneumologia e Radiologia, pela colaboração e cuidado com os voluntários e realização de exames.

RESUMO

BASSO, LEANDRO. Circulação central e enfisema pulmonar por tomografia computadorizada em indivíduos com insuficiência cardíaca sistólica sem doença pulmonar obstrutiva crônica: correlações com variáveis do teste cardiopulmonar do exercício. 2020. Dissertação (Mestrado em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 2020.

A capacidade do exercício está relacionada com a reserva vascular pulmonar, que pode ser avaliada através da densidade de pequenos vasos pulmonares e diâmetros da circulação central. Insuficiência cardíaca caracteristicamente apresenta etiologia multifatorial na intolerância ao exercício, podendo ser decorrente de alterações na circulação pulmonar que levam ao aumento da resistência vascular pulmonar, que também podem ser modulada pelo tabagismo. Já foi observado em tabagistas que a redução da área de secção transversa de pequenos vasos pulmonares (%CSA_{<5}) está associada à redução da distância caminhada em seis minutos. O objetivo deste estudo foi avaliar as métricas de circulação central e hipoatenuação aérea pulmonar em indivíduos com insuficiência cardíaca, através de exames de imagem, e correlacionar com testes de função cardiorrespiratória no exercício. Trata-se de um estudo prospectivo, transversal, por julgamento e sequência de admissão, do qual participaram 20 indivíduos, com diagnóstico de insuficiência cardíaca sistólica, estáveis clinicamente. Os métodos de avaliação utilizados foram: Tomografia Computadorizada, Ecocardiografia, Teste do exercício cardiopulmonar, Espirometria, Teste de difusão do monóxido de carbono, Processamento de imagens em programas específico (Horos, v2.0.2 e ImageJ, versão 1.51 k). A fração de ejeção média dos indivíduos foi de 39,30±12,55, com idade média de 57,6±9,1, havendo predomínio do sexo masculino (65%). No resultado foi observada correlação estatisticamente significativa ($p<0,05$) entre o Teste do exercício cardiopulmonar nas variáveis de V'O₂ %previsto e W pico %previsto com a relação AP/Ao mensurada pela tomografia computadorizada de tórax ($r=-0,652$ e $p=0,001$; $r=-0,635$ e $p=0,03$, respectivamente). Conclui-se que a razão AP/Ao pela tomografia computadorizada do tórax pode ser um importante marcador da capacidade ao exercício neste grupo de pacientes.

Palavras chaves: Insuficiência Cardíaca; Exercício; Circulação Pulmonar; Aorta; Tomografia Computadorizada; Enfisema.

ABSTRACT

BASSO, LEANDRO. Central circulation and pulmonary emphysema by computed tomography in individuals with systolic heart failure without chronic obstructive pulmonary disease: correlations with cardiopulmonary exercise test variables. 2020. Dissertation (Master Thesis) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 2020.

Exercise capacity is related to pulmonary vascular reserve, which can be assessed by the density of small pulmonary vessels and central circulation diameters. Heart Failure characteristically presents multifactorial etiology in exercise intolerance, and may be due to changes in pulmonary circulation that lead to increased pulmonary vascular resistance, which may also be modulated by smoking. It has been observed in smokers that a reduction in cross-sectional area (CSA) of small pulmonary vessels ($\%CSA < 5$) is associated with a reduction in walks six minutes. The aim of this study was to evaluate central circulation and pulmonary air hypoattenuation metrics in individuals with heart failure through imaging exams, and to correlate with cardiorespiratory function tests at exercise. This is a prospective, cross-sectional trial, by trial and admission sequence, involving 20 clinically stable individuals with diagnosis of systolic heart failure. The evaluation methods used were: Computed Tomography, Echocardiography, Cardiopulmonary exercise test, Spirometry, Carbon monoxide diffusion test, Program-specific image processing (Horos, v2.0.2 and ImageJ, version 1.51 k). The average ejection fraction of the individuals was $39,30 \pm 12,55$, with a mean age of $57,6 \pm 9,1$, with a predominance of males (65%). Results showed statistically significant correlation ($p < 0.05$) between cardiopulmonary exercise test in $\dot{V}O_2$ predicted% and W peak predicted% variables and the AP/Ao ratio measured by chest computed tomography ($r = -0,652$ and $p = 0,001$; $r = -0,635$ and $p = 0,03$, respectively). It can be concluded that the AP/Ao ratio by chest computed tomography can be as an important marker of exercise capacity in this group of patients.

Keywords: Heart Failure; Exercise; Pulmonary circulation; Aorta; Computed tomography; Emphysema.

Lista de tabelas

Tabela 1: Características das principais informações clínicas, dos testes de função pulmonar e cardiopulmonar do exercício.....43

Tabela 2: Informações dos resultados dos exames de ecocardiografia.....44

Tabela 3: Resultados da mensuração da relação aorto-pulmonar, porcentagem da microcirculação pulmonar, bem como a atenuação do parênquima pulmonar.....45

Tabela 4: Resultados das correlações do teste cardiopulmonar do exercício com a microcirculação pulmonar.....46

Tabela 5: Resultados das correlações do teste cardiopulmonar do exercício com a relação AP/Ao, diâmetro da veia pulmonar inferior direito e porcentagem de enfisema.....47

Lista de figuras

Figura 1: representação das principais características envolvidas nos determinantes multifatoriais da intolerância ao exercício na insuficiência cardíaca.....	20
Figura 2: Imagem ilustrativa das áreas de enfisema pulmonar.....	29
Figura 3: Imagem tomográfica dos pontos de mensuração da aorta a tronco da pulmonar.....	30
Figura 4: Imagem tomográfica do ponto de mensuração da veia pulmonar inferior direita.....	30
Figura 5: Demonstração da técnica de avaliação da microcirculação pulmonar.....	32
Figura 6: Representação em fluxograma das etapas de seleção e procedimentos realizados pelos participantes	35
Figura 7: Correlação linear entre W pico (%previsto) e relação do diâmetro AP/Ao pela TC de tórax em indivíduos com IC.....	48
Figura 8: Correlação linear entre $V'O_2$ (%previsto) e relação do diâmetro AP/Ao pela TC de tórax em indivíduos com IC	48

Lista de abreviatura e siglas

Ao	Aorta
AP	Artéria pulmonar
CO	Monóxido de carbono
CO ₂	Dióxido de carbono
CSA	Área de secção transversa
CVF	Capacidade vital funcional
DC6M	Caminhada de seis minutos
DL _{co}	Capacidade de difusão do monóxido de carbono
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EDPP	Espessura diastólica da parede posterior
EDS	Espessura diastólica do septo
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FR	Frequência respiratória
F	Feminino
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
HUMAP	Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian
IC	Insuficiência Cardíaca
Kv	Kilovoltagem
LAA	Baixa atenuação pulmonar
LAFIR	Laboratório de Fisiopatologia Respiratória
M	Masculino
mA	Miliamperagem
min	Minuto
mmHg	Milímetros de mercúrio
O ₂	Oxigênio
PAP	Pressão arterial pulmonar
PASP	Pressão arterial sistólica pulmonar

PVD	Veia pulmonar inferior direita
RVP	Resistência vascular pulmonar
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia computadorizada
TECP	Teste do exercício cardiopulmonar
UFMS	Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
UH	Unidades de Hounsfield
$V'CO_2$	Volume de gás carbônico eliminado ao nível da boca
VD	Ventrículo direito
V'_E	Volume minuto
VEF_1	Volume expirado forçado no primeiro segundo
$V'O_2$	Consumo de oxigênio
$V'O_{2max}/V'O_{2pico}$	Consumo de oxigênio máximo
VPE	Volume pulmonar enfisematoso
VPN	Volume pulmonar normal
VPT	Volume pulmonar total
%CSA	Porcentagem em área de pequenos vasos pulmonares

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	14
2.1 Insuficiência cardíaca.....	14
2.1.1 Epidemiologia e aspectos gerais.....	14
2.1.2 Classificação da insuficiência cardíaca.....	16
2.2 Limitação ao exercício físico na insuficiência cardíaca.....	17
2.3 Enfisema pulmonar.....	20
2.3.1 Características gerais.....	20
2.3.2 Alterações na circulação pulmonar no enfisema.....	22
2.3.3 Insuficiência Cardíaca e Enfisema.....	24
2.3.4 A sobreposição: IC e DPOC.....	25
2.4 Tomografia Computadorizada: aspectos gerais.....	26
2.4.1 Processamento das imagens tomográficas.....	27
3. OBJETIVOS GERAL E ESPECÍFICOS.....	33
3.1 Objetivo geral.....	33
3.2 Objetivos específicos.....	33
4. METODOLOGIA.....	34
4.1 Tipo de estudo.....	34
4.2 População e amostra.....	34
4.2.1 Critérios de inclusão.....	36
4.2.2 Critérios de exclusão.....	36
4.3 Métodos de avaliação.....	37
4.3.1 Tomografia computadorizada.....	37
4.3.2 Radiografia do tórax.....	37
4.3.3 Ecocardiografia.....	38
4.3.4 Teste do exercício cardiopulmonar.....	39
4.3.5 Espirometria.....	39
4.3.6 Teste de difusão de monóxido de carbono.....	40

4.4 Análise estatística.....	41
5. RESULTADOS.....	42
6. DISCUSSÃO.....	49
7. CONCLUSÃO.....	53
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
APÊNDICE 1 - TUTORIAL CÁLCULO DE ENFISEMA PULMONAR.....	66
APÊNDICE 2 - TUTORIAL CÁLCULO DA MICROCIRCULAÇÃO.....	70
APÊNDICE 3 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	74
APÊNDICE 4 - ARTIGO.....	77
TERMO DE APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA.....	88

1. INTRODUÇÃO

Indivíduos saudáveis, que apresentam maior reserva vascular pulmonar, associam-se com melhor capacidade ao exercício, indicando que o treinamento físico está relacionado com o estado funcional da circulação pulmonar (FAORO *et al.*, 2017). Sabe-se também que a capacidade de exercício está associada ao aumento no diâmetro dos pequenos vasos pulmonares (LALANDES *et al.*, 2012; HSIA *et al.*, 1995). Por outro lado, os determinantes de intolerância ao exercício na insuficiência cardíaca (IC) não são bem compreendidos. Com a evolução da doença ocorrem alterações funcionais e estruturais, relacionadas ao aumento crônico na pressão capilar, que desencadeia vasoconstrição, promovendo remodelamento de artérias e veias pulmonares (como proliferação intimal, hipertrofia de média e espessamento de adventícia), podendo ser moduladas pelo tabagismo (KABBACH *et al.*, 2018; SCHWEITZER *et al.*, 2011; HARRIS *et al.*, 2012; TAYLOR *et al.*, 2010). Outras alterações como hipertensão arterial pulmonar (HAP), hipoxemia e componentes da síndrome metabólica também podem ocorrer, interferindo nas propriedades reativas e de reserva arterial pulmonar (SHIMIZU *et al.*, 2018; MALHOTRA *et al.*, 2016; WILSON *et al.*, 2019).

Embora o impacto das alterações funcionais e hemodinâmicas da circulação pulmonar sobre a capacidade de exercício na IC sejam amplamente estudadas (MALHOTRA *et al.*, 2016; JENNINGS *et al.*, 1990), ainda observa-se escassa avaliação do papel da imagem vascular pulmonar com este objetivo. Alterações no padrão de microcirculação pulmonar têm sido relacionadas ao início do enfisema, como pode ser observado em tabagistas, antes do desenvolvimento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Estes apresentam redução da área de secção transversa de pequenos vasos pulmonares, com diâmetro $< 5\text{mm}$ (%CSA_{<5}), estando associado a redução de distância caminhada em seis minutos (DC6M). Já na HAP foi observado que o aumento da %CSA_{<5} foi associado a redução de DC6M, comparado a controles (WASHKO *et al.*, 2019; SHIMIZU *et al.*, 2018; ESTEPAR *et al.*, 2013). As alterações crônicas nos pequenos vasos pulmonares, tanto morfológica como funcional, também podem alterar relação entre diâmetros da aorta e artéria

pulmonar (relação AP/Ao), outro marcador relacionado a capacidade de exercício em várias doenças (IEKI *et al.*, 2019; CHUNG *et al.*, 2016). Através de evidências de remodelamento vascular pulmonar na IC, com consequências no espaço morto fisiológico (KEE *et al.*, 2016), este estudo visa avaliar se as medidas, através de exames de imagem, da circulação pulmonar, como densidade de vasos de pequeno calibre, relação AP/Ao e diâmetro da veia pulmonar na junção veno-atrial, se relacionam com as variáveis fisiológicas de exercício, buscando contribuir para o entendimento da vasculopatia associada a IC e suas consequências na atividade física.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Insuficiência cardíaca

2.1.1 Epidemiologia e aspectos gerais

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) a IC acomete atualmente cerca de 23 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo uma doença crônica e de atenção prioritária. Nos Estados Unidos estima-se que haja aproximadamente 5,1 milhões de pessoas portadoras de IC, com perspectiva de aumento em torno de 46% até 2030, segundo dados da American Heart Association (AHA). Nos países desenvolvidos há uma estimativa de que 2% da população adulta tenha IC, número que vem acompanhando o crescimento da expectativa de vida, sendo que em pessoas com mais de 75 anos a prevalência de IC é de aproximadamente 8%, predominando no sexo masculino (VIANA *et al.*, 2018; MESQUITA *et al.*, 2017).

No Brasil há limitações financeiras para um mapeamento mais aprofundado do perfil epidemiológico da IC, observando-se importantes diferenças regionais nas causas de internação por IC em nosso país, porém os

estudos disponíveis utilizam metodologias distintas, limitando as comparações sobre os motivos que levam às internações (TAVARES *et al.*, 2002). Os principais dados disponíveis provêm de fontes do Sistema Único de Saúde (SUS), através do seu sistema de informática (DATA-SUS), cujos registros indicam cerca de 2 milhões de pacientes com IC e uma incidência anual de aproximadamente 240 mil casos novos por ano. Já os custos são estimados em aproximadamente 33% do total gasto pelo SUS com doenças cardiovasculares, correspondendo a aproximadamente 3% do total gasto em internações (VIANA *et al.*, 2018; DIRETRIZ BRASILEIRA DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA E AGUDA, 2018).

Como resultado de fatores como envelhecimento da população, da melhor assistência a pacientes com quadros isquêmicos cardíacos, desenvolvimento de novos medicamentos e dispositivos terapêuticos, como marca-passos, temos observado um aumento na prevalência da IC. Em consequência da sua maior prevalência, os gastos públicos também aumentaram significativamente, notadamente com as internações (GRACIANO *et al.*, 2015).

Estima-se que aproximadamente metade de todos dos pacientes internados com IC serão reinternados em um prazo de 90 dias e fatores com tratamento inadequado, não adesão ao tratamento, isolamento social ou mesmo a piora da função cardíaca são apontados como possíveis responsáveis pela recorrência, além disso, a reinternação aumenta o risco de morte pela IC, com taxa de mortalidade de aproximadamente 10% nesse período (MANGINI *et al.*, 2013; MOSTERD *et al.*, 2007).

Atualmente a IC é caracterizada como uma síndrome, cuja principal característica é a incapacidade do coração em bombear sangue em quantidade suficiente para suprir as demandas teciduais, ou isso ocorre sob pressão de enchimento ventricular elevada. Os sinais e sintomas característicos da síndrome são resultados da redução do débito cardíaco, com também das elevadas pressões de enchimento. Existem situações clínicas especiais, exceções, que podem levar a IC de alto débito, como ocorre na tireotoxicose, anemia e fístulas. (DIRETRIZ BRASILEIRA DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA E AGUDA, 2018).

A IC geralmente é uma doença crônica, caracterizada pela forma evolutiva e persistente da doença, em que os sinais e sintomas vão aumentando de frequência, como também as hospitalizações. No entanto, a IC pode se manifestar de forma aguda, com ocorrência de sintomas severos dentro de um curto período, em situações clínicas como o edema agudo pulmonar de origem cardíaca, o choque cardiogênico, geralmente relacionado a isquemia cardíaca ou ainda uma descompensação aguda da Insuficiência Cardíaca crônica (ALBUQUERQUE *et al.*, 2014; MOSTERD *et al.*, 2007).

2.1.2 Classificação da Insuficiência Cardíaca

A incapacidade do coração em bombear quantidades suficientes de sangues para os tecidos pode estar relacionada a anormalidades na função sistólica (redução do volume ejetado durante a sístole) ou diastólica (volume de enchimento ventricular reduzido), a qual ocorre com pressões de enchimento ventricular mais elevada, podendo coexistir ambas as disfunções cardíacas (MCDONAGH *et al.*, 1997).

Os pacientes são atualmente classificados conforme o volume da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), avaliação realizada através do ecocardiografia transtorácica, exame não invasivo e de escolha para acompanhamento dos pacientes com IC, que permite uma avaliação cardíaca tanto anatômica como funcional. Através da FEVE os pacientes são subdivididos da seguinte forma (MESQUITA *et al.*; 2019):

- IC cardíaca com FEVE preservada: $FE \geq 50\%$
- IC cardíaca com FEVE intermediária: $FE > 40\%$ e $< 50\%$
- IC cardíaca com FEVE reduzida: $FE \leq 40\%$

Insuficiência cardíaca é o resultado final de diversas doenças cardíacas, estando associada a vários sintomas, dentre eles a intolerância ao exercício, a qual é um preditor de mortalidade nestes pacientes. Em contrapartida, o treinamento físico em pacientes com IC está associado à melhora em vários

determinantes prognósticos, como aptidão cardiorrespiratória, função cardíaca e qualidade de vida (ROGER, 2013).

2.2 Limitação ao exercício físico na Insuficiência Cardíaca

Os fatores relacionados a intolerância ao exercício físico na IC vão muito além das alterações hemodinâmicas devido ao baixo débito cardíaco, seja ele por alteração sistólica ou diastólica do ventrículo esquerdo, como a dispneia de esforço que era unicamente ligada ao aumento da pressão capilar pulmonar ou a fadiga como consequência do baixo débito cardíaco. A intolerância ao exercício, além da disfunção cardíaca, envolve alterações nos sistemas musculoesquelético, respiratório e neuro-hormonal (DAL LAGO *et al.*, 2005).

A intolerância ao exercício pode ser objetivamente mensurada na IC, seja ela com fração de ejeção preservada ou reduzida, através da estimativa do pico de VO_2 pulmonar ou pela avaliação de uma pequena massa muscular periférica. Já foi observado em estudos anteriores que o pico de VO_2 pulmonar em pacientes com IC é aproximadamente 35% menor quando comparado a indivíduos saudáveis (ABUDIAB *et al.*, 2013; DHAKAL *et al.*, 2015). A queda do pico de VO_2 no músculo periférico pode ser consequência do fluxo sanguíneo no músculo esquelético prejudicado, diminuição do transporte e difusão do O_2 , além de alterações metabólicas e morfológicas musculares (HAYKOWSKY *et al.*, 2015).

A inatividade física está intimamente relacionada ao aumento na taxa de hospitalização e perda de qualidade de vida nestes pacientes, determinando importantes limitações à sua rotina diária, até mesmo para os mais baixos níveis de atividade física. A inatividade física acabar por determinar o descondicionamento, que juntos são fatores que se intensificam, podendo ter outras consequências associadas como ansiedade, isolamento social e depressão. (NEDER *et al.*, 2017; SOARES; CARVALHO, 2009).

Comparativamente a indivíduos saudáveis, os pacientes com DPOC leve tem uma resposta ventilatória excessiva ao exercício, com aumento da

ventilação minuto (V_E) para a relação de saída do dióxido de carbono (VCO_2), em uma dada taxa metabólica. A dispneia durante o exercício em paciente com DPOC leve pode ser explicada pelo aumento da ventilação “desperdiçada” no espaço fisiológico morto ou um desequilíbrio entre o aumento da demanda para respirar e a capacidade para suprir essa demanda. A correlação entre os achados de exames de imagem e os testes de exercício físico cardiopulmonar, propostos neste estudo, poderão fornecer importantes indícios dos determinantes de ventilação excessiva nos pacientes com IC e tabagistas, sem DPOC (IRION *et al.*, 2007; NEDER *et al.*, 2017; O'DONNELL *et al.*, 2016; SMART; MURRISON, 2013).

Com o avanço das pesquisas, observou-se que a disfunção muscular relacionada a IC apresenta vários elementos, dentre os quais podemos destacar a atenuação da vasodilatação arteriolar endotélio dependente, redução do fluxo de hemácias nos capilares, menor liberação ou ação vasodilatadora do óxido nítrico, perda de massa muscular e consequente fraqueza, redução do número de mitocôndrias e acentuação da desoxigenação muscular (GIELEN *et al.*, 2015).

Em contrapartida, observa-se que em pacientes com IC e que realizam atividades físicas regulares, muitas vezes através de programas de reabilitação, funciona como um importante agente no tratamento e melhora de qualidade de vida desses indivíduos. Dentre os benefícios podemos destacar a melhora do condicionamento físico e do funcionamento do sistema imunológico, redução ou até reversão do remodelamento cardíaco, consumo de VO_2 de pico, limiar anaeróbico, diminuição da morbimortalidade, melhora de aspectos psicológicos, dentre outros (SERRA, 2001).

Observou-se também que a fraqueza da musculatura inspiratória está implicada na intolerância ao exercício em pacientes com IC, sendo também um dos fatores limitantes ao desempenho de atividade física em pessoas saudáveis. A fraqueza desta musculatura pode ser mensurada através de pressão inspiratória máxima, sendo classificada como fraqueza quando atinge 70% ou menos do esperado para idade e sexo (RIBEIRO *et al.*, 2009). A fraqueza da musculatura respiratória pode ainda aumentar o esforço do diafragma, contribuindo para o aumento da sensação de dispneia. Como esses

pacientes apresentam volumes pulmonares mais elevados durante o exercício, a musculatura respiratória vai trabalhar de maneira mais intensa, porém esta possui menor eficiência, o que pode ser singularmente prejudicial nestes indivíduos (TZELEPIS *et al.*, 1988).

Apesar do pequeno volume do cérebro em relação ao volume corporal total (cerca de 2%), ele é responsável pelo consumo de aproximadamente 15 a 20% de todo o oxigênio em uma situação de repouso. Acreditava-se que o fluxo sanguíneo cerebral era constante, mesmo durante o exercício, porém nas últimas décadas descobriu-se que o fluxo sanguíneo cerebral aumenta durante a atividade física, o qual pode estar relacionado a maior demanda de locais específicos, como a área da mobilidade, podendo também estar relacionada com a intensidade do exercício. Os mecanismos que regulam este fluxo são complexos, estando envolvidos fatores com a pressão arterial, pressão parcial arterial de CO₂, quimiorreceptores do centro respiratório do bulbo, atividade nervosa simpática, função barorreflexa arterial e metabolismo cerebral (WILLIE, *et al.*, 2014; OGOH *et al.*, 2009).

Observou-se que nos pacientes com IC o fluxo sanguíneo cerebral está reduzido, o qual pode ser consequência da vasoconstrição cerebral, relacionado aumento da atividade nervosa simpática, como também do sistema renina angiotensina aldosterona, podendo ser um dos fatores relacionados a limitação ao exercício. Exames de doppler transcraniano e de artérias extracranianas já demonstraram a redução do fluxo sanguíneo cerebral neste grupo de indivíduos (BRASSARD *et al.*, 2016; FRASER *et al.*, 2015).

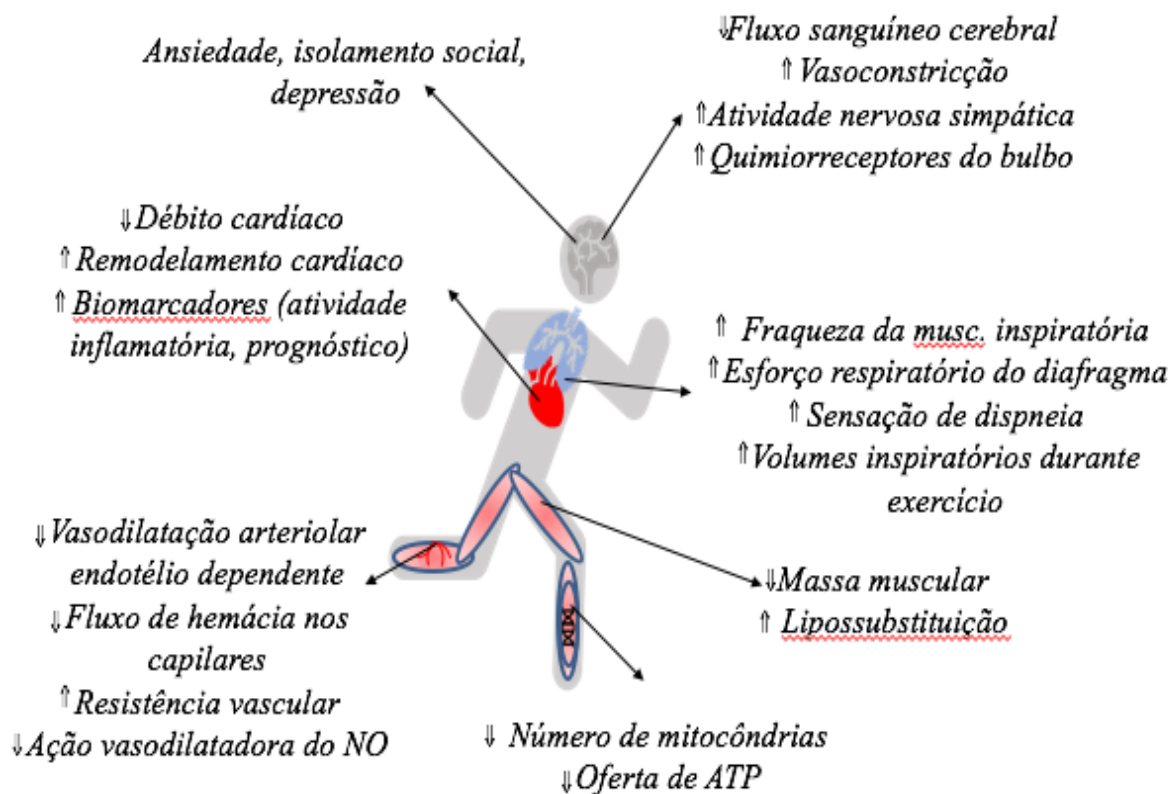


Figura 1: Representação das principais características envolvidas nos determinantes multifatoriais da intolerância ao exercício na insuficiência cardíaca. Figura adaptada com permissão de MULLER *et al.*, 2019.

2.3 Enfisema Pulmonar

2.3.1 Características Gerais

O primeiro relato de enfisema pulmonar que se tem conhecimento foi em 1691, realizado por um importante botânico da época em Amsterdã, Frederick Ruysch, que também realizava estudos em anatomia humana (KEMP *et al.*, 2009). Já em 1799, Matthew Baillie, publica as gravuras de sua famosa obra,

“The Morbid Anatomy of Some of the Most Important Parts of the Human Body”, na qual se encontram as primeiras ilustrações do enfisema pulmonar. Somente em 1958, HEARD, através do desenvolvimento de novas técnicas de fixação para estudo dos tecidos, foram descritos os subtipos do enfisema (difuso, parasseptal e centroacinar).

O enfisema pulmonar é caracterizado pela alteração estrutural distal do bronquíolo terminal, com envolvimento da unidade denominada ácino, a qual é composta pelo bronquíolo respiratório, sacos alveolares, ductos alveolares e alvéolos, determinando aumento dos espaços aéreos, com perda da parede alveolar por destruição e consequente diminuição da superfície respiratória onde ocorrem as trocas gasosas. O enfisema centroacinar é o mais relacionado ao tabagismo, com envolvimento da porção central do ácino e predominando nas regiões superiores dos pulmões (HAYHURST *et al.*, 1984; PETTA, 2010). Os subtipos do enfisema apresentam as seguintes características (SMITH *et al.*, 2014):

- Centroacinar: é o mais associado ao tabagismo, podendo também estar relacionado a pneumoconioses. Envolve o ácino proximal.
- Parasseptal: como envolve o ácino distal pode ser causa de pneumotórax espontâneo. Pode estar relacionado ao tabagismo e deficiência de α 1-antripsina.
- Panacinar: mais fortemente associado a deficiência de α 1-antripsina.

Dentre os inúmeros fatores que podem estar envolvidos na patogênese do enfisema pulmonar, um tema que permanece dentre os principais destaques é o desequilíbrio enzimático proteinase-antiproteinase, o qual é observado em pacientes com deficiência de alfa1-antripsina, uma doença autossômica recessiva, em que os pacientes desenvolvem uma forma grave de enfisema panacinar, caracteriza pela degradação da matriz extracelular, através da ação de enzimas proteolíticas, não inibidas pela antiproteinase. Este desequilíbrio também foi observado em experimentos com modelos animais, através da

nebulização de enzimas proteolíticas (HOOG *et al.*, 2002; PETTA, 2010; REID *et al.*, 1959).

A ação tabagista prolongada determina um estresse oxidativo, o qual é responsável por um desequilíbrio entre as substâncias protetoras e as que causam injúria do parênquima pulmonar. Substâncias como o fator nuclear kappa B e a proteína ativadora 1 são exemplos de agentes agressores ativados pela fumaça do cigarro. A ativação destas substâncias já foi comprovada através de experimentos em modelos animais, com a inalação do ozônio (HADDAD *et al.*, 1996; DI STEFANO *et al.*, 2002). O estresse oxidativo determina também um aumento no número de células inflamatórias no parênquima pulmonar, proporcionalmente à gravidade do enfisema, além de ocasionar disfunção fagocitária dos neutrófilos e alteração na atividade dos macrófagos alveolares, que são células fundamentais na origem do enfisema, através da produção de substâncias como leucotrienos, prostaglandinas e citocinas (CULPPIT *et al.*, 1999; STRINGER *et al.*, 2007).

2.3.2 Alterações na circulação pulmonar no enfisema

Alterações no padrão de microcirculação pulmonar têm sido estreitamente relacionadas ao início do enfisema. A tomografia computadorizada (TC) pode correlacionar áreas de baixa atenuação pulmonar (enfisema inicial) com alterações no padrão de microcirculação pulmonar (LANZARINI *et al.*, 2005).

A TC é o método de imagem de escolha, não invasivo, para avaliação das alterações parenquimatosas do enfisema, apresentando boa correlação patológica. A TC utiliza radiação ionizante, através do qual são emitidos feixes de radiação de forma circular no paciente e captados, atualmente, através de fileiras de multidetectores, que transformam a radiação em sinal elétrico, que em seguida é convertido em imagem digital através de métodos gráficos nos computadores. As áreas de baixa atenuação ou hipoatenuação pulmonar descritas na TC são as que apresentam baixa densidade, com maior

concentração de ar, mensuradas através de Unidades de Hounsfield (GEVENOIS *et al.*, 1996; NEWEL; HOGG; SNIDER, 2004).

A disfunção endotelial também já foi relacionada ao espessamento intimal em pacientes DPOC leve. O endotélio apresenta importante papel na regulação do crescimento celular e sua disfunção pode determinar o remodelamento vascular num estágio inicial. Consequentemente a redução do fluxo sanguíneo em pequenos vasos pré-capilares podendo levar à perda dos septos alveolares (enfisema). A TC possibilita a identificação de alterações no número e distribuição de pequenos vasos pulmonares, associando-os com áreas de baixa atenuação pulmonar, antes do aparecimento do enfisema (SARUYA *et al.*, 2017; VESTBO *et al.*, 2013).

Já foi observada importante correlação negativa entre a diminuição do número de vasos de pequeno calibre em associação com áreas de baixa atenuação pulmonar à TC, inicialmente com estudos por angiografia. Os achados pressupõem que as alterações no número e calibre de pequenos vasos de pulmonares estejam relacionadas à carga tabágica do paciente, numa etapa inicial de desenvolvimento da DPOC, antes do aparecimento do enfisema, sendo que estas alterações são possivelmente detectáveis à TC (BARBERA *et al.*, 1994; CHIN *et al.*, 2013; LANZARINI *et al.*, 2005).

Estudos pós morte em pacientes com DPOC já demonstraram significativas alterações nas pequenas artérias pulmonares e em vasos pré-capilares, o que pode explicar o irreversível aumento da resistência vascular pulmonar. Estes achados não são exclusivos de pacientes com DPOC avançada, já tendo sido relatados em pacientes com DPOC leve, como também em fumantes sem obstrução de vias aéreas (MASHIMO *et al.*, 2017; VESTBO *et al.*, 2013).

Alterações estruturais nas artérias pulmonares em pacientes com DPOC já foram descritas como espessamento do revestimento intimal das artérias musculares pulmonares, levando à sua hipertrofia e consequente redução de seu lúmen. Em pacientes com DPOC avançada, as alterações estruturais nas artérias pulmonares têm sido atribuídas à hipoxemia crônica, porém em pacientes com DPOC leve e em fumantes sem DPOC, estas alterações estruturais permanecem incertas (PEINADO *et al.*, 1998; VESTBO *et al.*, 2013).

Hipertensão pulmonar caracteriza-se por ser uma doença progressiva, com alta morbidade, potencialmente letal, apresentando várias etiologias, dentre elas doenças respiratórias crônicas, sendo atualmente subdividida em cinco grupos, conforme o III Simpósio Internacional de Hipertensão Pulmonar de Veneza, em 2003. HAP é caracterizada pelo aumento da resistência vascular pulmonar e elevação da pressão na artéria pulmonar em repouso igual ou acima de 25 mmHg (HOEPER *et al.*, 2013).

Sendo um método diagnóstico não invasivo e atualmente mais disponível, a TC configura-se como importante aliado na avaliação da HAP, configurando como uma alternativa ao cateterismo cardíaco direito, método invasivo e com riscos. Através da TC e com técnicas de fácil operação e reprodutibilidade, podemos mensurar o diâmetro do tronco da artéria pulmonar e da aorta, relação aorto/ pulmonar e relação artéria/ brônquio. A mensuração da veia pulmonar inferior direita está relacionada com o fluxo e pressão na veia, utilizado para terapias de arritmia, não havendo relação bem estabelecida com a HAP (SHIMIZU *et al.*, 2017; CHUNG *et al.*, 2016).

2.3.3 Insuficiência Cardíaca e Enfisema

Embora sejam encontradas raras publicações sobre a interação da IC e enfisema pulmonar em indivíduos sem DPOC, observou-se em estudo conduzido por KOHLI P, *et al.*, 2018, que o enfisema pulmonar é um achado frequente em pacientes internados com IC e tabagistas (ou ex-tabagistas), detectado através de exames de TC, estando relacionado a desfechos clínicos desfavoráveis. Neste estudo observou-se que aproximadamente 40% dos pacientes apresentavam enfisema à TC, porém não tinham critérios clínicos para DPOC. A presença de enfisema, independente da DPOC, foi associado a maior pós carga cardíaca, sendo também relacionado a maior taxa de reinternação, maior permanência hospitalar e aumento da mortalidade. De uma forma geral, os achados de enfisema à TC estão implicados em resultados adversos na IC complexa, porém a forma de interação entre o enfisema e IC no aumento da morbimortalidade não é bem compreendida.

2.3.4 A sobreposição: IC e DPOC

IC e DPOC são doenças amplamente estudadas, em seus diversos aspectos, mais de forma classicamente separada, estando a primeira no campo da cardiologia e a segunda da pneumologia. Estudos vêm demonstrando a coexistência e prevalência de ambas as doenças, com implicações clínicas, terapêuticas e prognósticas relevantes. Ambas as condições compartilham muitos sinais e sintomas em comum, tendo também o tabagismo como principal fator de risco (RUTTEN *et al.*, 2006; GUDER *et al.*, 2014).

Na população idosa é comum a existência da IC ou DPOC ou ambas, que apresentam características clínicas similares, como sendo doenças crônicas e progressivas e poderem apresentar exacerbações, que dificultam a distinção entre os diagnósticos. A sobreposição destas comorbidades vem ganhando importância com a realização de estudos recentes, demonstrando que esta associação é responsável por uma potencialização dos sintomas relacionados à dispneia e fadiga muscular, alterações peculiares em exames de imagem e de função cardiopulmonar, bem como relacionado ao aumento da taxa de hospitalização e mortalidade (ROCHA *et al.*, 2017).

A sobreposição IC e DPOC pode se tornar um verdadeiro desafio quanto à correta classificação de ambas as doenças, muitas vezes por uma investigação diagnóstica inicial incompleta, podendo resultar implicações clínicas e de manejo terapêutico desafiador. IC causa caracteristicamente congestão pulmonar, o que pode determinar compressão extrínseca de pequenas vias aéreas, podendo ao exame de espirometria resultar em padrão obstrutivo similar a DPOC. Da mesma forma, sintomas respiratórios que podem estar relacionados à IC, são mais comumente relacionados a doenças de origem pulmonar (RUTTEN *et al.*, 2018).

2.4 Tomografia Computadorizada: aspectos gerais

Na década de 70 o surgimento da tomografia computadorizada foi um marco na radiologia médica. O desenvolvimento deste método de imagem possibilitou a visualização de órgãos e estruturas internas no plano axial. A evolução dos equipamentos de tomografia continua atualmente, com o desenvolvimento de novos recursos e possibilidades, com significativa melhora da qualidade de imagem, redução da dose de radiação e tempo de realização do exame entre a primeira e sexta gerações de tomógrafos, que estamos atualmente (KORDOLAIMI *et al.*, 2013; BRONZINO 2000).

Godfrey Hounsfield, um físico inglês, desenvolveu o primeiro instrumento prático de TC e desde então passou a ser utilizado em diferentes regiões do mundo. Hounsfield também padronizou uma escala de atenuação da radiação, atribuindo ao pixel de cada imagem uma escala de cinza, que possibilitava diferenciar os diversos tecidos e baseando-se no coeficiente de atenuação linear da água, ao qual atribuiu o valor 0 UH (Unidades de Hounsfield), podendo variar, como exemplo entre 1000 UH (osso) e -1000 UH (ar) (KOCH 2012).

Com a utilização de equipamentos de tomografia com múltiplas fileiras de detectores foi possível a aquisição de imagens volumétricas, como a inclusão de toda a extensão do tórax, possibilitando reconstruções multiplanares das imagens. A avaliação do parênquima pulmonar também vem acompanhando a evolução dos equipamentos. Inicialmente a avaliação do enfisema pulmonar era realizada de maneira qualitativa (visual), porém com as possibilidades de aquisição volumétrica das imagens pulmonares, associada às faixas de atenuação dos diferentes tecidos, é possível identificar, diferenciar e quantificar as áreas de parênquima com atenuação normal ou enfisematosa. Apesar de haver certa divergência entre o limiar de separação entre pulmão normal e enfisematoso, a maioria dos estudos utiliza o valor de -950 UH como ponto de separação (GEVENOIS *et al.*, 1996).

Apesar da evolução e otimização dos protocolos e equipamentos de TC, estes continuam a utilizar a radiação ionizante como princípio para aquisição

das imagens. A radiação ionizante é caracterizada por ser uma energia suficiente para ionizar um átomo, ou seja, consegue ejetar um elétron da camada de um átomo, tornando-o instável, podendo determinar repercussões locais como queimaduras (dependente da dose de radiação) ou sistêmicas, como alteração na estrutura em moléculas como o DNA (ácido desoxirribonucleico), com potencial mutagênico e consequentemente cancerígeno, havendo especial preocupação com a população pediátrica (ARMAO, SMITH, 2014).

Nota-se, dessa forma, uma preocupação crescente com a exposição à radiação ionizante durante a realização de exames de imagem, notadamente relacionado à TC, visando indicações mais precisas para sua realização e formas de redução da exposição. Observamos nos últimos anos o surgimento de protocolos TC denominados de “baixa dose”, inicialmente utilizados para indivíduos que tinham indicação de realização do exame em intervalos de tempo determinados (mais curtos), como rastreio ou acompanhamento de nódulos pulmonares, porém as indicações atuais já são bem mais amplas (BARBONE *et al.*; 2018; ABERLE *et al.*, 2011).

2.4.1 Processamento das imagens tomográficas

As imagens tomográficas, adquiridas em formato DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) foram processadas em dois softwares gratuitos, um deles com o objetivo de calcular as áreas de baixa atenuação pulmonar (Horos, v2.0.2) e diâmetro da circulação central (artéria pulmonar, aorta e veia pulmonar inferior direita), já o outro para a avaliação da microcirculação pulmonar (ImageJ, versão 1.51 k).

Através do software gratuito Horos, versão 2.0.2, desenvolvido para a plataforma Mac OS X, foi possível não só a visualização das imagens em formato DICOM, como também proporcionou uma análise muito mais complexa no pós-processamento das imagens. Com a utilização de ferramentas que possibilitam uma análise volumétrica e tridimensional dos exames tomográficos do tórax. Dessa forma foi possível uma avaliação quantitativa do enfisema pulmonar, somando-se as técnicas de densitometria e análise volumétrica

pulmonar ou somente densitovolumetria pulmonar, sendo esta denominação utilizada primeiramente pelo Dr. Klaus Irion. Conforme estudos já realizados, a densidade normal do parênquima pulmonar foi estabelecida entre -400 UH e -950 UH. As áreas de atenuação menores que -950 UH foram caracterizadas como enfisematosas. Com a utilização desta ferramenta a avaliação do enfisema deixou de ser subjetiva e passou a ser quantitativa, além da possibilidade de avaliar todo o volume pulmonar. (GEVENOIS *et al*, 1996; IRION *et al* 2007, 2009; MOCELI *et al*, 2013).

Em resumo, foram realizadas as seguintes medições tomográficas para calcular a porcentagem de enfisema pulmonar.

- VPT (volume pulmonar total): parênquima com atenuação entre -400 UH e -1024 UH.
- VPN (volume pulmonar normal): parênquima com atenuação entre -400 UH e -950 UH.
- VPE (volume pulmonar enfisematoso): parênquima com atenuação entre -950 UH e -1024 UH.
- %LAA < -950 (porcentagem de enfisema): obtido pela relação do VPE pelo VPT $((VPT-VPN) / VPT)$.



Figura 2: representação ilustrativa das diferentes áreas de densidade pulmonar. As áreas em verde representam o parênquima pulmonar com atenuação normal. Já as áreas em preto representam regiões de baixa atenuação pulmonar (enfisema; $LAA < -950UH$).

Através do software Horos também foi possível a avaliação da circulação central dos grandes vasos. Os diâmetros da artéria pulmonar (AP) e aorta (Ao) foram mensurados utilizando-se a mesma imagem do plano axial. A artéria pulmonar foi mensurada no nível de sua bifurcação e a aorta no seu maior diâmetro transversal, na mesma imagem. Também no plano axial, em um nível mais inferior, foi identificada a veia pulmonar inferior direita, sendo mensurado o diâmetro de seu óstio (SHIMIZU *et al.*, 2017).

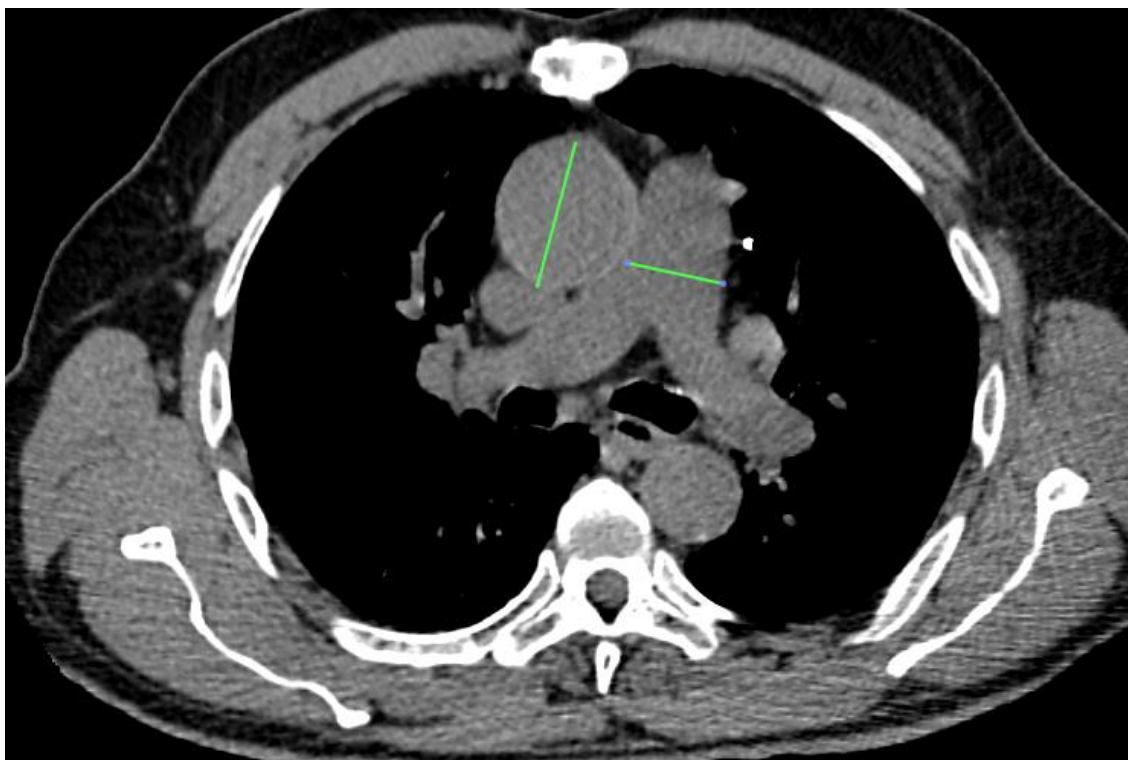


Figura 3: exame tomográfico do tórax, representando o ponto de mensuração dos diâmetros das artérias pulmonar (AP) e aorta (Ao), ambas na mesma imagem axial. A mensuração da AP foi realizada próxima a sua bifurcação e a Ao em seu maior diâmetro na mesma imagem.

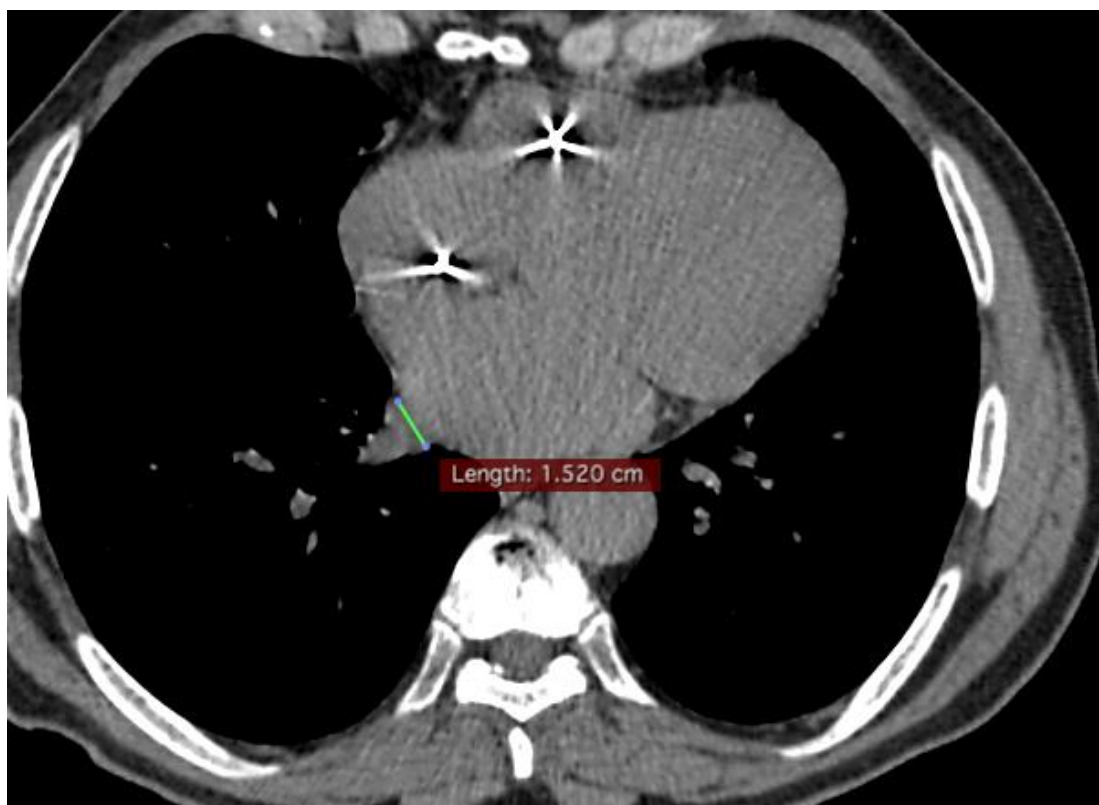


Figura 4: exame tomográfico do tórax, no plano da veia pulmonar inferior direita em imagem axial, sendo realizada a mensuração do maior diâmetro do seu óstio.

As imagens DICOM também foram processadas por um segundo software gratuito (ImageJ, versão 1.51 k). Este software converteu as imagens DICOM em elementos binários (branco e preto), tornado possível a contagem do número e área de secção transversa dos vasos pulmonares de pequeno calibre, bem como sua distribuição e porcentagem que representam em relação a área pulmonar. Foram convencionados como vasos de pequeno calibre aqueles que apresentarem área de secção transversa menor que 10 mm² (%CSA_{<10}); podendo haver variações entre 0-5 mm², 0-10 mm² e 5-10 mm² (MASHIMO *et al.*, 2017; SARUYA *et al.*, 2017; MATSUOKA *et al.*, 2010). Os pulmões serão divididos em três partes iguais de cada lado, cujas regiões foram padronizadas em três centímetros acima da carina, no nível da veia pulmonar inferior esquerda e três centímetros acima do terço médio do diafragma direito, de forma simétrica em ambos os pulmões, obtendo-se a média dessas regiões.

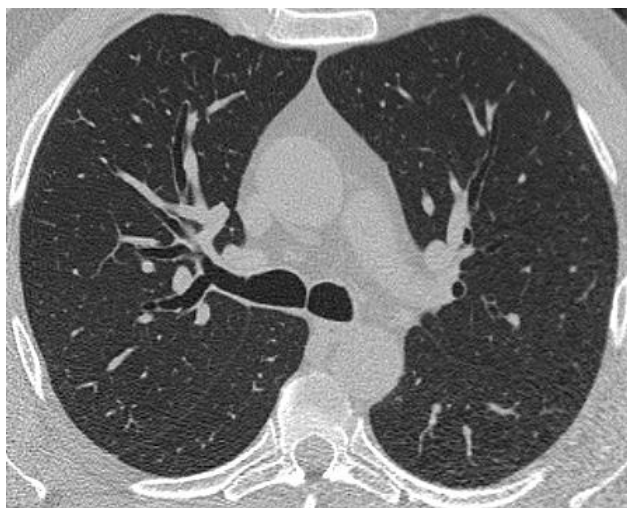


Figura 5: demonstraco da técnica para avaliação da microcirculação pulmonar através da área de secção transversa (%CSA_v). Aquisição de imagem tomográfica do tórax e processamento em softwares específicos (Horos® e ImageJ®). A imagem tomográfica foi convertida em elementos binários e os vasos estão representados como pontos em preto.

3. OBJETIVOS GERAL E ESPECÍFICOS

3.1 Objetivo geral:

- Avaliar a circulação central, microcirculação e hipoatenuação aérea pulmonar em pacientes com insuficiência cardíaca, através da TC de tórax, e correlacionar com testes de função cardiorrespiratória no exercício.

3.2 Objetivos específicos:

- Mensurar a área de secção transversa dos vasos pulmonares de pequeno calibre (menores que 10 mm²) e sua porcentagem em relação do parênquima.
- Obter os diâmetros da aorta e tronco da artéria pulmonar e sua respectiva relação, bem como o diâmetro da veia pulmonar inferior direita pela TC de tórax e suas relações com o TECP.
- Quantificar a área hipoatenuação aérea pulmonar, correspondente ao enfisema.
- Correlacionar as medidas obtidas com os parâmetros de respostas ventilatórias, metabólicas e cardiovasculares do teste do exercício cardiopulmonar.

4. METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Caracteriza-se por um estudo transversal e prospectivo, realizado em humanos, por julgamento e sequência de admissão no estudo, descrito a seguir.

4.2 População e amostra

Os pacientes foram selecionados para participarem deste projeto, de forma voluntária, desde que preenchessem os critérios e inclusão e exclusão. Estes fazem acompanhamento regular no ambulatório de especialidades médicas do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian - UFMS, com diagnóstico de insuficiência cardíaca sistólica (Fração de Ejeção < 50%) e ausência de critérios para DPOC.

Estes indivíduos realizaram procedimentos como a Tomografia Computadorizada e Ecocardiografia no setor de imagem do HUMAP, Testes físicos cardiorrespiratórios, Teste de difusão por monóxido de carbono e Espirometria no Laboratório de Fisiopatologia Respiratória (LAFIR), também nesta instituição.

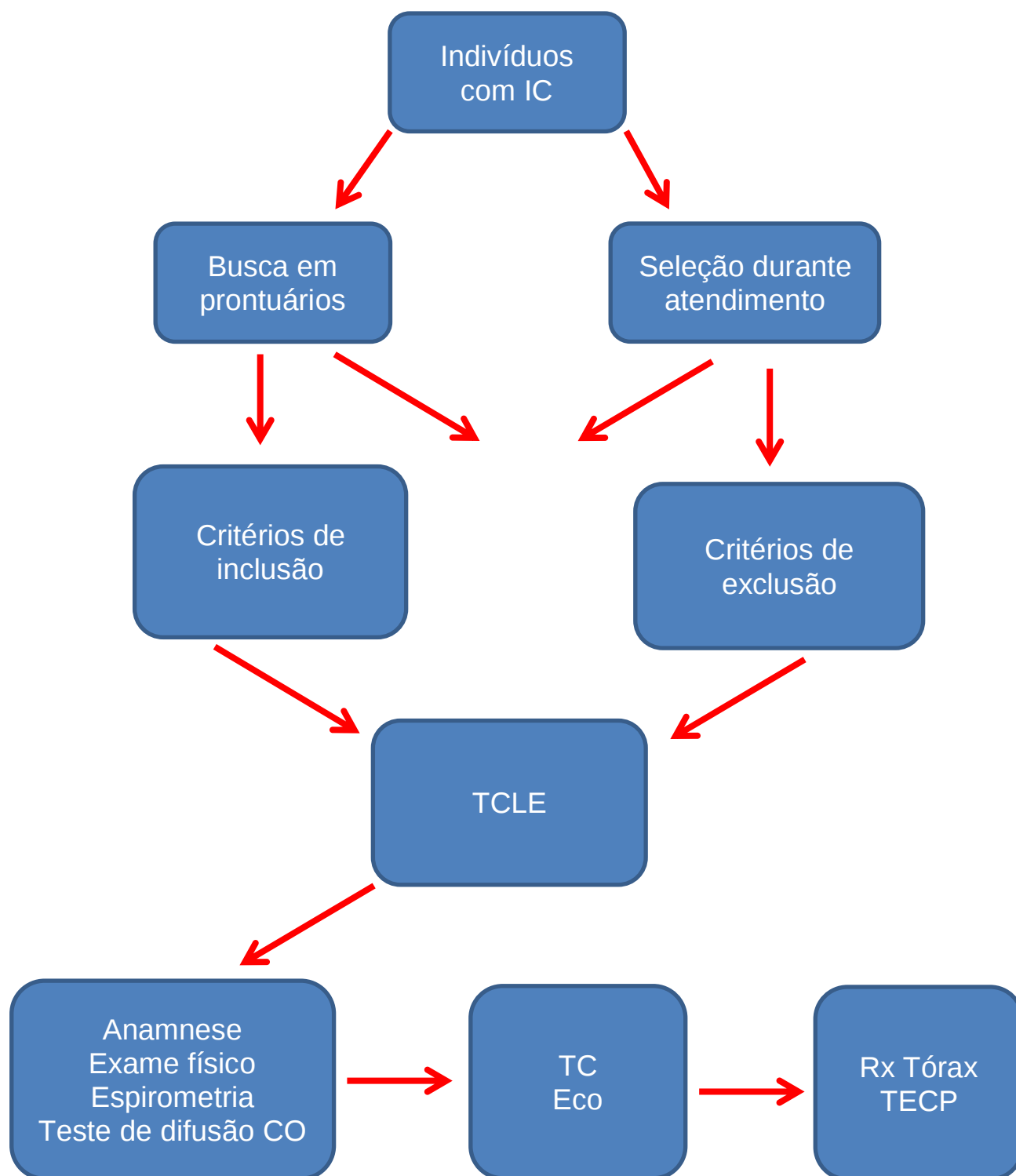


Figura 6: representação em fluxograma das etapas de seleção e procedimentos realizados pelos indivíduos participantes.

4.2.1 Critérios de inclusão:

- Idade entre 30 e 75, com diagnóstico de Insuficiência Cardíaca Sistólica e estáveis clinicamente.
- Participantes com VEF₁/CVF pós broncodilatador > 0,7.
- Participantes tabagistas, não tabagistas e ex-tabagistas (> 10 maços/ ano).
- Indivíduos que estejam aptos a realizarem todas as etapas as etapas propostas neste estudo.

4.2.1 Critérios de exclusão:

- Praticante regular de atividades físicas.
- Participantes portadores de DPOC.
- Não concordância voluntária em participar do projeto.
- Histórico de outra doença pulmonar, Infecção recente do trato respiratório (< 4 semanas), diabetes mellitus descompensada ou insulino-dependente.
- Insuficiência cardíaca descompensada, angina instável, arritmias que impossibilitem testes de esforço físico e infarto agudo do miocárdio (< 6 meses).

4.3 Métodos de avaliação

4.3.1 Tomografia Computadorizada:

O estudo por Tomografia Computadorizada do tórax tem demonstrado alta sensibilidade e especificidade na avaliação do enfisema, e passou a ser utilizado com esta finalidade a partir da década de 1980. Desde então, tornou-se uma importante ferramenta para detectar, caracterizar e quantificar o enfisema (IRION *et al.*, 2007). Com o advento da TC de alta resolução é possível diferenciar os tipos de enfisema, sendo que a forma centroacinar é a mais fortemente associada ao tabagismo. Na TC observam-se caracteristicamente áreas de baixa atenuação pulmonar, avaliada através de unidades de Hounsfield (UH). Estudos já demonstraram (HAYHURST *et al.*, 1984) que pacientes com enfisema têm mais áreas com atenuação entre -900 e -1000 UH do que pacientes sem enfisema. Outro estudo (GEVENOIS *et al.*, 1996) representou um marco na investigação do enfisema, estabelecendo o limiar de -950 UH para separação de pulmão com atenuação normal e pulmão de baixa atenuação (enfisema).

Os exames tomográficos foram realizados no setor de imagens HUMAP, que dispõe de aparelho de multidetectores (modelo Toshiba Aquilion®, 64 canais, Tóquio, Japão), com o seguinte protocolo: aquisição de imagens durante a pausa inspiratória completa, sem a utilização do meio de contraste venoso, com 120 Kv, mA automático e tempo de rotação do gantry de 0,5 s. Todas as imagens foram reconstruídas com algoritmo padrão de 1,0 mm de espessura e 1,0 mm de espaçamento (UEJIMA *et al.*, 2011).

4.3.2 Radiografia do tórax:

Segundo critérios estabelecidos por MELENOVSKY, *et al.*, (2015) a presença de congestão pulmonar foi quantificada através de um sistema de pontuação com a divisão da radiografia de tórax em seis quadrantes (superior, médio e inferior). Neste sistema de pontuação foram utilizados sinais característicos de congestão pulmonar, como a presença de linhas septais B de Kerley, aumento da densidade peribrônquica, vidro fosco peri-hilar, aumento

da densidade localizado ou confluyente inicial, aumento intenso da densidade confluyente, sendo atribuído um valor para cada um destes achados para a formação da pontuação final. O pulmão foi considerado como “seco” quando a pontuação foi menor que 0,5.

As radiografias de tórax foram realizadas no setor de imagem do HUMAP, na mesma data da realização do Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP), porém anteriormente a este, para que fossem observados sobre a presença de sinais de congestão pulmonar que impossibilitassem o TECP. Para realização das radiografias os indivíduos ficaram em posição ereta, sendo realizada a incidência radiográfica ântero-posterior durante pausa inspiratória.

4.3.3 Ecocardiografia:

Os exames de ecocardiografia seguiram diretrizes e recomendações técnicas (NAGUEH *et al.*, 2009). Trata-se de um exame inicial de triagem, não invasivo, acessível e sem contraindicações, para diversas doenças cardíacas, com possibilidades de avaliação da fração de ejeção, morfologia cardíaca, estimativa de pressão na artéria pulmonar e do ventrículo direito, com consequentes repercussões sobre este, além de outras possibilidades. É possível obter estimativa confiável dos níveis pressóricos da artéria pulmonar e na ausência de fatores obstrutivos na via de saída do VD, os níveis pressóricos da artéria pulmonar e do VD se equivalem. A pressão sistólica no VD pode ser calculada através da fórmula de Bernoulli modificada ($4 \times \text{Velocidade máxima}^2$ da Regurgitação tricúspide).

Os exames foram realizados com os pacientes em decúbito lateral esquerdo, sendo realizadas medidas das câmaras cardíacas, do septo interventricular e da parede posterior, com imagens nos planos longitudinal e transversal, utilizando o modo M e bidimensional. A Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, medida fundamental neste estudo, foi mensurada pelo método de Teichholz (MITCHELL *et al.*, 2019).

4.3.4 Teste do exercício cardiopulmonar:

Os testes de função cardiorrespiratória e em resposta ao exercício foram realizados no Laboratório de Fisiopatologia Respiratória desta instituição. Estes procedimentos não invasivos possibilitaram a avaliação da capacidade funcional do indivíduo, de modo que sejam avaliados os gases expirados em correlação com as variáveis respiratórias. Através destes procedimentos foi possível identificar o grupo com maior intolerância ao exercício, que apresentou, dentre outras variáveis, menor eficiência ventilatória para uma determinada demanda metabólica.

Foi utilizado o aparelho Vmax229 (Viasys, Yorba Linda, CA, EUA, 2011), integrado ao cicloergômetro Vsprint 200, sendo o sistema calibrado antes de cada teste com gases de alta de precisão e o cicloergômetro sendo verificada sua precisão de carga. Após reconhecimento e explicação sobre o equipamento, os voluntários realizaram o seguinte protocolo: 2 min de repouso, seguido de 2 min de carga “0” e incremento de 10-20 watts/ 2min, até o limite de tolerância do exercício/ exaustão, sendo obtida a ventilação pulmonar (V_E), consumo de oxigênio ($V'O_2$), produção de dióxido de carbono ($V'CO_2$), frequência respiratória (FR), como também o consumo máximo de O_2 ($V'O_{2max}$ ou $V'O_{2pico}$). Durante a realização dos testes os indivíduos foram monitorados com oximetria de pulso (DIXTAL, Manaus, Brasil, 2010), a carga em Watts, pressão arterial, frequência cardíaca e controle eletrocardiográfico (Cardiosoft, GE medical, EUA). Os testes seguiram protocolos e diretrizes internacionais (NEDER, NERY, 2002; PAULIN, 2017).

4.3.5 Espirometria:

Consiste em uma técnica de medida respiratória, não invasiva, com a finalidade de mesurar a entrada e saída de ar dos pulmões, com avaliações sobre o volume corrente, volume de reserva inspiratória, volume de reserva expiratória e volume residual e respectivas capacidades respiratórias, cujos primeiros indícios de uso clínico são há mais de um século. Os registros de volume foram inicialmente realizados através de métodos gráficos e mais

atualmente através do desenvolvimento de softwares específicos (COSTA, JARNARNI, 2001).

Os exames de espirometria e a utilização de broncodilatadores seguiram protocolos e diretrizes internacionais (MILLER, 2005). Com início imediato e sem indecisão, ultrapassando sempre 10 segundos de realização de expiração forçada, acompanhando pelo monitor a curva volume-tempo e a curva volume-fluxo. Após a obtenção de curvas com bom padrão, os valores de VEF₁ e CVF não poderiam diferir mais do que 150 ml, sendo escolhido o maior CVF em volume e o VEF₁ com o maior valor dentre estas curvas, que tivessem pico de fluxo expiratório com variação menor que 10% (NEDER *et al.*, 2002). Foram utilizadas 400 mcg de salbutamol para o teste de broncodilatador e os exames foram realizados no aparelho Vmax229 (Viasys, Yorba Linda, CA, EUA, 2011).

4.3.6 Teste da difusão do monóxido de carbono:

Para realização deste teste seguimos protocolos e diretrizes de referência (NICI *et al.*, 2006; American Thoracic Society 2003). Foi utilizada a técnica de respiração única para a realização do teste, na qual o paciente faz uma inspiração de 10 segundos de uma mistura de gás que contém 0,3% de monóxido de carbono (CO) e 10% de hélio. O objetivo deste estudo é obter informações sobre a passagem do gás alveolar para a corrente sanguínea. Assim como o O₂, o CO também chega a hemácia por difusão, porém apresenta uma afinidade de ligação com a hemoglobina muito maior que o O₂, de forma que a hemoglobina capta quase todo o CO que chega no plasma (GRAHAN *et al.*, 2017; NEDER *et al.*, 1999). Foi utilizado o aparelho Vmax 229 (Viasys, Yorba Linda, CA, EUA, 2011)

4.4 Análise estatística

Os resultados obtidos foram tabulados em planilhas Excel™ da plataforma Windows (Microsoft), onde foram obtidas médias e o desvio padrão ($\pm$ DP). Também foi utilizado o software estatístico específico (SPSS 17.0, Illinois, USA, 2008), através dos quais foram realizadas as correlações entre as variáveis do estudo, pelo método produto-momento de Pearson ou Rho de Spearmann, onde aplicável, dependendo da distribuição da amostra. O teste de distribuição da amostra de Shapiro-Wilks foi utilizado para avaliar a normalidade dos dados.

Para um coeficiente de correlação mínimo de 0,600, baseado em estudo prévio de correlação entre diâmetro de vasos pulmonares em pacientes hemodinamicamente estáveis, uma amostra de 20 indivíduos obteve um poder de 0,8 para um $\alpha = 0,05$.

5. RESULTADOS

Participaram 20 indivíduos com diagnóstico de IC, clinicamente estáveis, com FE média e desvio padrão de $40,7 \pm 6,25$, tabagistas e não tabagistas, sem DPOC, que atendessem aos critérios de inclusão e exclusão deste estudo, com idade média e desvio padrão de $57,6 \pm 9,1$, havendo predomínio do sexo masculino (65%M/35%F). Um indivíduo (além dos 20 que participaram) foi excluído do estudo devido à impossibilidade de pausa inspiratória adequada durante a realização do exame de TC, determinando artefatos de movimentação respiratória, que prejudicaram a quantificação do enfisema e microcirculação pulmonar.

A maioria dos indivíduos pertenciam a classe II de NYHA (75%) e todos se encontravam sem sinais de congestão pulmonar durante a realização do TECP, mensurada através do índice radiográfico de MELENOVSKY, *et al.*, (2015), considerando-se com “pulmão seco” quando o índice fosse menor que 0,5, sendo observado nos indivíduos deste estudo o índice médio e desvio padrão de $0,10 \pm 0,13$.

A maioria dos indivíduos enquadrava-se no sobrepeso, segundo o índice de massa corpórea ($28,3 \pm 5,3$), com pressão arterial sistólica no limite superior da normalidade ($128,0 \pm 20,4$). A grande maioria dos participantes realizava tratamento medicamentoso com beta-bloqueadores (90%), seguido de inibidores da enzima conversora de angiotensina (65%) e antagonistas da aldosterona (55%).

Através dos resultados da espirometria, observamos que nenhum dos indivíduos apresentava critérios para DPOC. Obtivemos o valor médio e desvio padrão de VEF_1/CVF (pós %) de $78,3 \pm 5,95$, ou seja, acima de 70%, que seria o limiar para não classificação como DPOC.

Na tabela 1 observamos as características das principais informações clínicas dos participantes do estudo, dos testes de função pulmonar e teste do exercício cardiopulmonar.

Tabela 1: Características das principais informações clínicas, dos testes de função pulmonar e teste do exercício cardiopulmonar.

Pacientes (n=20)	
<i>Dados clínicos</i>	
Idade, anos	57,6±9,1
Sexo M/F, %	65/35
Peso, kg	75,8±12,2
Altura, cm	164,2±7,3
IMC, kg/m ²	28,3±5,3
Fumante a/ex/n, %	20/40/40
NYHA I/II/III/IV, %	15/75/10/0
PAS	128,0±20,4
DM, S/N%	50/50
Hb, g/dL	13,3±1,38
IAM, S/N%	70/30
Valvulopatia, S/N%	5/95
Rx, índice de Pulmão “seco”	0,10±0,13*
<i>Medicamentos</i>	
Inibidores da ECA, %	65,0
Beta-bloqueadores, %	90,0
Ant. Aldosterona, %	55,0
<i>Função pulmonar</i>	
DLco, ml/min/mmHg	6,11±1,46
DLco %prev	61,35±13,9
DLco corrigida	6,19±1,38
DLco %prev corrigida	64,7±13,37
VEF ₁ (pré), L	2,47±0,64
VEF ₁ (pré), %prev	74,25±21,45
VEF ₁ (pós), L	2,57±0,65
VEF ₁ (pós), %prev	81,65±15,10
CVF (pré), %prev	82,2±15,23
CVF (pós), %prev	83,65±13,68
VEF ₁ /CVF (pré), %	75,75±5,65
VEF ₁ /CVF (pós), %	78,3±5,95
<i>Teste do exercício cardiopulmonar</i>	
V'O ₂ , L/min	1,09±0,32
V'O ₂ , L/min/Kg	14,22±4,55
V'O ₂ %prev	65,6±16,70
W pico, watts	62,95±27,25
W pico, %prev	51±20
VE pico, L	43,34±14,13
Pulso O ₂ , L/ bat	9,8±2,73
VE/V'CO ₂ pico	35,2±4,93
VE/V'CO ₂ slope	32,8±4,93

IMC: índice de massa corpórea; DM: Fumante a/ex/n: fumante atual/ ex-fumante/ nunca fumou. Diabetes Mellitus; Hb: hemoglobina; PAS: pressão arterial sistólica; IAM: infarto agudo do miocárdio; NYHA: New York Heart Association; DL_{co}: capacidade de difusão do monóxido de carbono; VEF₁: volume expirado forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; V'O₂: consumo de oxigênio;

W: watts; V_E : volume minuto; $V'CO_2$: volume de gás carbônico eliminado ao nível da boca.

*Quantificação da congestão pulmonar, segundo MELENOVSKY *et al.*, (2015), sendo normal quando o índice $<0,5$.

Na tabela 2 observamos a informações sobre a função e morfologia cardíacas dos participantes, através dos resultados dos exames de ecocardiografia.

Em somente 60% dos indivíduos foi mensurada a pressão da artéria pulmonar pelo ecocardiografia. Por motivos relacionados à limitação do método, não foi mensura a PASP nos demais indivíduos. Após realização de correlação entre PASP pela ecocardiografia e diâmetro AP/Ao pela TC de tórax não foi encontrada correlação estatisticamente significativa ($r=0,151$ e $p=0,619$), porém a pequena amostragem possa representar um fator limitante.

Tabela 2: informações dos resultados dos exames de ecocardiografia.

Ecocardiografia	Indivíduos (n=20)
FEVE, %	39,30±12,55
PASP, mmHg	38,16±10,1*
EDS, cm	1,01±0,21
EDPP, cm	0,98±0,15
Massa VE, g	270,5±108,53

Os valores estão expressos em média e desvio padrão.

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. PASP: pressão arterial sistólica pulmonar; EDS: espessura diastólica do septo; EDPP: espessura diastólica da parede posterior; VE: ventrículo esquerdo.

*Somente em 12 indivíduos (60% da amostra) foi mensurada a PSAP pela ecocardiografia.

As mensurações da circulação e atenuação pulmonar, obtidas através de exames de TC, com processamento das imagens DICOM em softwares específicos (Horos, v2.0.2 e ImageJ, versão 1.51 k) estão representadas na tabela 3, onde observamos informações como a porcentagem de vasos

pulmonares de pequeno calibre (%CSA), diâmetro dos grandes vasos (Ao e AP), diâmetro da veia pulmonar inferior direita (PVD), relação AP/Ao, porcentagem de enfisema pulmonar (LAA<-950), atenuação pulmonar média (DPM) e volume pulmonar total (VPT).

Tabela 3: resultados da mensuração da relação aorto-pulmonar, porcentagem da microcirculação pulmonar, bem como a atenuação do parênquima pulmonar.

Circulação e atenuação pulmonar	Indivíduos (n=20)
%CSA _{<5} , mm ²	0,59±0,29
%CSA _{≥5≤10} , mm ²	0,09±0,04
%CSA _{<10} , mm ²	0,68±0,29
Ao, cm	3,37±0,46
AP, cm	2,75±0,28
AP/ Ao	0,82±0,10
PVD, cm	1,43±0,27
VPT, ml	4259±1049,34
DPM, UH	-814,45±45,17
LAA<-950, UH	2,07±4,57

Os valores estão expressos em média e desvio padrão.

%CSA: porcentagem da área de secção transversa de pequenos vasos pulmonares em relação ao parênquima; Ao: aorta; AP: artéria pulmonar; PVD: veia pulmonar inferior direita; VPT: volume pulmonar total, DPM: densidade pulmonar média; LAA: áreas de baixa atenuação; UH: unidades de Hounsfield.

As correlações do Teste cardiopulmonar do exercício com a microcirculação pulmonar estão representadas na tabela 4. A porcentagem de pequenos vasos pulmonares (%CSA) foi estratificada em três níveis, menores que 5 mm², menores que 10 mm² e entre 5 e 10 mm².

Foi observada correlação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre CSA<5 e $\dot{V}O_2$ (L/min/Kg), CSA<10 e $\dot{V}O_2$ (L/min) e CSA<10 e $\dot{V}O_2$ (L/min/Kg), que não permaneceram com significância estatística após a correção para sexo e idade, sendo observado respectivamente os seguintes valores: $r=0,157$ e $p=0,534$; $r=0,148$ e $p=0,559$; $r=0,265$ e $p=0,228$.

Tabela 4: resultados das correlações do teste cardiopulmonar do exercício com a microcirculação pulmonar.

	CSA<5		CSA 5-10		CSA <10	
	r	p	r	p	r	p
$\dot{V}O_2$ (L/min)	0,452	0,045	0,072	0,758	0,516	0,02
$\dot{V}O_2$ (L/min/Kg)	0,485	0,03	0,014	0,95	0,503	0,023
$\dot{V}O_2$ (% prev)	0,386	0,09	-0,146	0,538	0,374	0,102
W pico	0,382	0,094	-0,122	0,608	0,287	0,22
FC/ $\dot{V}O_2$ (bat/L/min)	0,404	0,075	-0,237	0,315	0,418	0,065
VE/ $\dot{V}CO_2$ pico (L/ min)	-0,171	0,464	-0,013	0,957	-0,191	0,414
VE/ $\dot{V}CO_2$ slope	-0,298	0,198	0,161	0,499	-0,286	0,218

%CSA: porcentagem da área de secção transversa de pequenos vasos em relação ao parênquima; $\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio; W: watts; V_E : volume minuto; FC: frequência cardíaca; $\dot{V}CO_2$: volume de gás carbônico eliminado ao nível da boca.

Na tabela 5 estão apresentadas as correlações do Teste cardiopulmonar do exercício com a relação AP/Ao, diâmetro da origem da veia pulmonar inferior direita e a porcentagem de enfisema pulmonar pela TC do tórax. Foi observada diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre a relação AP/Ao e o consumo de oxigênio durante do TEC, quando em %previsto.

Tabela 5: resultados das correlações do teste cardiopulmonar do exercício com a relação AP/Ao, diâmetro da veia pulmonar inferior direita e porcentagem de enfisema.

	AP/Ao		DVP		%LAA< -950	
	r	p	r	p	r	p
V'O ₂ (L/min)	-0,437	0,053	0,165	0,488	0,133	0,568
V'O ₂ (L/min/Kg)	-0,575	0,008	0,136	0,564	-0,052	0,821
V'O ₂ (% prev)	-0,652	0,001	0,094	0,686	0,05	0,826
W pico	-0,473	0,034	0,243	0,302	0,213	0,364
W pico (%prev)	-0,635	0,003	0,316	0,175	0,174	0,456
FC/ V'O ₂ (bat/L/min)	-0,39	0,09	0,182	0,443	0,074	0,748
VE/ V'CO ₂ pico (L/ min)	0,009	0,968	0,051	0,831	-0,205	0,381
VE/V'CO ₂ slope	-0,005	0,983	0,128	0,592	-0,009	0,962

Ao: aorta; AP: artéria pulmonar; PVD: veia pulmonar inferior direita; LAA: áreas de baixa atenuação; UH: unidades de Hounsfield; V'O₂: consumo de oxigênio; W: watts; FC: frequência cardíaca; V'CO₂: volume de gás carbônico eliminado ao nível da boca. Após correção para sexo e idade o V'O₂ (L/min/Kg) apresentou $r=0,435$ e $p=0,071$.

Embora observemos na tabela acima significância estatística entre as variáveis de V'O₂ (L/min/Kg) e relação AP/AO pela TC de tórax ($r=-0,575$ e $p=0,008$), após a correção para sexo e idade não houve permanência da significância estatística ($r=-0,435$ e $p=0,071$). Já W pico, quando em %previsto permaneceu com significância estatística ($r=-0,635$ e $p=0,003$), conforme exemplificado na figura 6.

Na figura 7 observamos a representação gráfica de correlação linear e estatisticamente significativa ($p<0,05$) entre a variável do TECP (V'O₂ %previsto) com a relação AP/Ao pela TC de tórax.

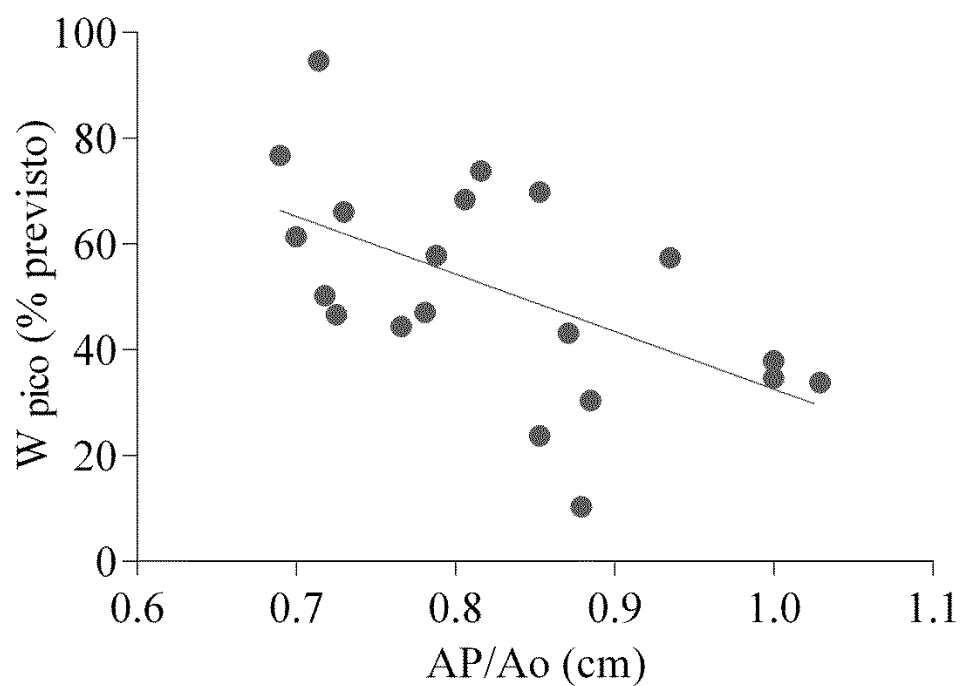


Figura 7: Correlação linear entre W_{pico} (%previsto) e relação do diâmetro AP/Ao pela TC de tórax em indivíduos com IC ($n=20$); ($r=-0,635$ e $p=0,003$).

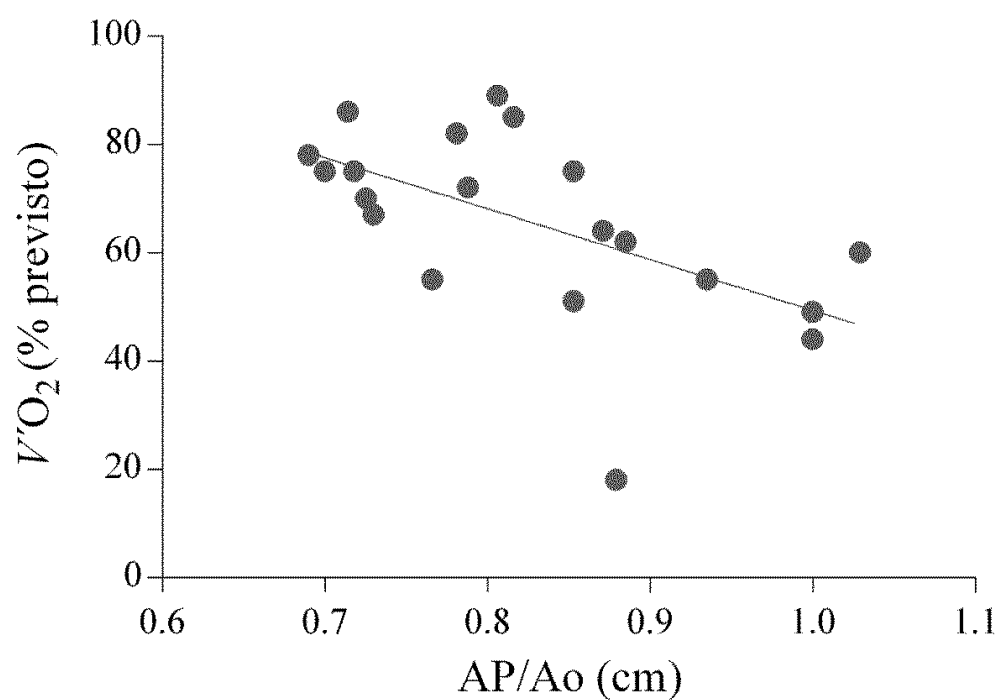


Figura 8: Correlação linear entre $V'O_2$ (%previsto) e relação do diâmetro AP/Ao pela TC de tórax em indivíduos com IC ($n=20$); ($r=-0,652$ e $p=0,001$).

6. DISCUSSÃO

Neste estudo investigamos as variáveis fisiológicas do exercício, em indivíduos com IC, clinicamente estáveis, tabagistas e não tabagistas, sem DPOC, através do TECP e suas correlações métricas com a circulação e microcirculação pulmonar, bem como a estimativa da porcentagem de enfisema pulmonar, obtidas através da TC do tórax.

Este estudo transversal e prospectivo sugeriu que o aumento da relação AP/Ao, realizada através de mensuração pela TC de tórax, está relacionado com pior desempenho em resposta ao exercício, para as variáveis $\dot{V}O_2$ (%previsto) e W pico (%previsto) do TECP. Estes achados sugerem que a mensuração da relação AP/Ao pode ser uma medida útil e não invasiva na avaliação da intolerância ao exercício nos indivíduos com IC que estejam estáveis clinicamente. Embora tenha sido observada discreta ectasia do segmento ascendente da aorta em alguns pacientes, a correlação dos valores absolutos tanto da Ao, como da AP não apresentou significância estatística com as variáveis fisiológicas do exercício (resultados não mostrados no trabalho). Foi realizada busca extensiva e detalhada na literatura, não sendo encontradas, nos meios de busca utilizados, publicações que abordassem a relação AP/Ao com parâmetros do teste cardiopulmonar do exercício na IC sistólica.

Embora não tenhamos encontrado correlação estatisticamente significativa entre a mensuração da relação AP/Ao pela TC de tórax e a pressão da artéria pulmonar pela ecocardiografia ($p>0,05$), destacamos que se trata uma amostragem pequena ($n=20$) e em partes destes indivíduos não foi possível a mensuração da PSAP, por limitações inerentes ao exame ecocardiográfico, como a ausência de refluxo tricúspide, que foi citada em alguns relatórios como motivo de sua não mensuração. Mesmo com as limitações descritas, encontramos um provável aumento dos valores médios da PSAP ($38,16\pm 10,1$).

JANDA, *et al.*, (2011) em estudo de metanálise e revisão observou que foi moderada a correlação entre a PAP mensurada pela ecocardiografia

quando comparado ao cateterismo ventricular direito (exame padrão ouro), encontrando coeficiente de correlação de 0,70, especificidade de 83% e sensibilidade de 72%. Observa-se também a possibilidade de existência de complacência da AP e redistribuição do fluxo pulmonar, em que o diâmetro da artéria pulmonar e consequente relação AP/Ao estariam aumentados, porém não seriam refletidos ao estudo ecocardiográfico (IYER *et al.*, 2014).

Conforme já observado MAHAMMEDI, *et al.*, (2013), o aumento da relação AP/Ao está relacionado com HAP, com alta sensibilidade, com elevação da relação sendo proporcional ao grau de PAP. Outros estudos também já confirmaram esta relação, como relato por KARAKUS, *et al.*, (2015); DOURNES, *et al.*, (2015); COSTE, *et al.*, (2016).

Ainda que nosso estudo não aponte nesta direção, a HAP está relacionada com diminuição à capacidade de exercício, podendo envolver os sistemas cardíaco, musculoesquelético e pulmonar, no qual caracteristicamente está associado ao aumento da resistência vascular pulmonar (RVP), (WALLACE *et al.*, 2018). Em indivíduos saudáveis, durante o exercício, o aumento do débito cardíaco está relacionado com a diminuição da RVP, através de vasodilatação e maior disponibilização dos leitos vasculares. Já nos indivíduos com HAP não se observa a diminuição da RVP, permanecendo-se estável ou até aumentado, podendo estar relacionado a fatores como remodelamento e rigidez vascular, sugerindo que possa haver aumento da PAP durante o exercício e consequentemente pior desempenho no TECP (SHEN *et al.*, 2014; BUTLER *et al.*, 1999). A vasculopatia é um dos principais eventos na gênese da HAP e do aumento da RVP, inicialmente causada por disfunção dos reguladores de controle vascular, evoluindo com vasoconstrição, espessamento e podendo até culminar em obliteração do vaso e consequente aumento da RVP (TRAN *et al.*, 2018).

SHIMIZU, *et al.*, (2017) observou que a microcirculação pulmonar (%CSA_{<5}), mensurada pela TC de tórax, apresentava densidade elevada nos indivíduos com HAP, quando comparado ao grupo controle. Não foi possível fazer esta correlação neste estudo, pela ausência de grupo controle, porém quando observamos as densidades de %CSA_{<5} obtidas neste estudo e comparando com os valores do estudo supracitado, notamos um provável

aumento da microcirculação pulmonar nos indivíduos com IC, que poderá ser confirmado em estudo futuros. SHIMIZU, *et al.*, (2017) também observou significativa correlação entre o aumento da %CSA_{<5} e os níveis pressóricos da AP, sugerindo como importante marcador da HAP. Em indivíduos saudáveis a circulação pulmonar apresenta caracteristicamente baixa pressão e resistência, ao contrário do que ocorre na HAP, que com aumento da pressão pode levar a reabertura, aumento de calibre e ou espessamento parietal dos pequenos vasos, com consequente aumento da %CSA_{<5} (NAEIJJE, CHESLER, 2012). Já a hipóxia pulmonar está relacionada ao estresse oxidativo, fazendo com que as pequenas arteríolas e vênulas se contraíam, além de remodelamento arteriolar, determinando redução da densidade de %CSA_{<5} (KABBACH *et al.*, 2018; SCHWEITZER *et al.*, 2011).

Com relação à porcentagem de enfisema pulmonar não encontramos valores médios significativos ($2,07 \pm 4,57$), estando dentro da faixa da normalidade. Enfisema pulmonar, calculado através de métodos quantitativos pela TC, foi considerado como significativo quando maior que 6%, conforme observado por VIKGREN, *et al.*, (2019). Embora existam indivíduos tabagistas no grupo, nenhum deles tinha critérios para DPOC. IC classicamente está associada ao aumento de líquido no interstício pulmonar, possivelmente de forma subclínica em indivíduos estáveis clinicamente, decorrente do aumento da pressão capilar pulmonar, fato que supostamente possa ser responsável por elevar a atenuação média do parênquima, com questionável prejuízo na identificação das áreas de baixa atenuação. Embora tenha sido observada correlações estatisticamente significativas ($p < 0,05$) entre CSA_{<5} e V'O₂ (L/min/Kg), CSA_{<10} e V'O₂ (L/min) e CSA_{<10} e V'O₂ (L/min/Kg), estas correlações não se confirmaram após a correção para sexo e idade.

Pode-se ressaltar também que a TC, através de medidas de simples execução, pode-se tornar um aliado na avaliação da intolerância ao exercício na IC, trazendo informações adicionais ou complementares à ecocardiografia, a qual é um exame operador dependente e suscetível a janelas acústicas favoráveis, já TC pode proporcionar imagens de qualidade independentemente destes fatores (GOERNE *et al.*, 2018).

Reconhecemos as limitações deste estudo, como a utilização de uma amostra pequena ($n=20$), porém foram encontradas dificuldades para recrutamento de voluntários que se enquadrassem nos critérios de inclusão e exclusão, feita através de busca ativa em prontuários e durante o atendimento dos pacientes. Outra limitação do estudo foi a ausência de um grupo controle, que poderia trazer contribuições relevantes, notadamente a respeito da circulação e microcirculação pulmonar. Outra avaliação incompleta do estudo foram os exames de ecocardiografia, que avaliaram somente em uma parcela dos indivíduos os níveis pressóricos da AP.

6. CONCLUSÃO

Em conclusão, este estudo sugere que indivíduos com IC compensada apresentam alterações no TECP que se correlacionam significativamente com a mensuração da relação AP/Ao pela TC do tórax. Sugerimos que o aumento da relação AP/Ao possa representar um importante marcador na capacidade ao exercício neste grupo de pacientes, tornando-se um aliado na avaliação da gênese multifatorial da intolerância ao exercício na IC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABUDIAB, M.M.; REDFIELD, M.M.; MELENOVSKY, V.; OLSON, T.P.; KASS, D.A.; JOHNSON, B.D.; BORLAUG, B.A.; Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. **European Journal of Heart Failure**. v.15, n.7, p. 776-85, June, 2013.

ALBUQUERQUE, D.C.; SOUZA NETO, J.D.; BACAL, F.; ROHDE, L.E.P.; BERNARDEZ-PEREIRA, S.; BERWANGER, O.; ALMEIDA, D.R. I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca - Aspectos Clínicos, Qualidade Assistencial e Desfechos Hospitalares. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 104, n. 6, 2015.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema: a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. **American Review of Respiratory Disease**. v. 85, n.3, p. 762-768, Oct., 1962.

ABERLE, D.R.; ADAMS, A.M.; BERG, C.D.; BLACK, C.W.; CLAPP, J.D.; FAGERSTROM, R.M. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with lowdose computed tomographic screening. **The New England Journal of Medicine**, v. 4, n. 365, p. 395-409, Aug., 2011.

ARMAO, D.; SMITH, K.; The Health Risks of Ionizing Radiation From Computed Tomography. **North Carolina Medical Journal**, v. 75, n. 2, p. 126-131, March, 2014.

BARBERA, J.A.; RIVEROLA, A.; ROCA, J.; RAMIREZ, J.; WAGNER, P.D.; ROS, D.; WIGGS, B.R.; RODRIGUEZ-ROISIN, R. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.149, n. 2, p. 423-429. Feb., 1994.

BARBONE, F.; BARBIERO, F.; BELVEDERE, O.; ROSOLEN, V.; GIANGRECO, M.; ZANIN, T.; PISA, F.; MEDURI, S.; FOLLADOR, A.; GROSSI, F.; FASOLA, G. Impact of low-dose computed tomography screening on lung cancer mortality among asbestos-exposed workers. **International Journal of Epidemiology**, v. 0, n. 0, 2018.

BARR, R.G.; BLUEMKE, D.A.; AHMED, F.S.; CARR, J.J.; ENRIGHT, L.P.; HOFFMAN, E.A.; JIANG, R.; KAWUT, S.M.; KRONMAL, R.A.; LIMA, J.A.C.; SHAHAR, E.; SMITH, L.J.; WATSON, K.E. Percent Emphysema, Airflow Obstruction, and Impaired Left Ventricular Filling. **The New England Journal of Medicine**, v. 362; p. 217-227; Jan., 2010.

BRASSARD, P.; GUSTAFSSON, F. Exercise Intolerance in Heart Failure: Did We Forget the Brain? **Canadian Journal of Cardiology**, v. 32, n. 4, p. 475-484, Apr., 2016.

BRONZINO, J.D. The Biomedical Engineering: 2 ed., v. 1, Boca Ratón, EUA, **CRC Press LLC**, 2000.

BUTLER, J.; CHOMSKY, D.B.; WILSON, J.R. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 34, n. 6, Nov., 1999.

CHIN R. C.; GUENETTE J. A.; CHENG S.; RAGHAVAN N.; AMORNPUTTISATHAPORN N.; CORTES-TELLES A.; WEBB K. A.; O'DONNELL D. E. Does the Respiratory System Limit Exercise in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease? **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 187, n. 12, p. 1315-1323, Jun., 2013.

CHUNG, K.S.; KIM, Y.S.; KIM, S.K.; KIM, H.Y.; LEE, S.M.; SEO, J.B.; OH, Y.M.; JUNG, J.Y.; LEE, S.D. Functional and Prognostic Implications of the Main Pulmonary Artery Diameter to Aorta Diameter Ratio from Chest Computed Tomography in Korean COPD Patients. **PLoS One**, v. 11, n. 5, May, 2016.

COSTA, D.; JARNARNI, M.; Bases fundamentais da espirometria. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 5, n. 2, p. 95-102, 2001.

COSTE F.; DOURNES G.; DROMER C.; BLANCHARD E.; FREUND-MICHEL, V.; GIRODET, P.; MONTAUDON, M.; BALDACCI, F.; PICARD, F.; MARTHAN, R.; BERGER, P.; LAURENT, F. CT evaluation of small pulmonary vessels area in patients with COPD with severe pulmonary hypertension. **Thorax**, v. 71, p. 830-837, 2015.

CRISAFULLI, E.; ALFIERI V.; SILVA M.; AIELLO M.; TZANI P.; MILANESE G.; BERTORELLI G.; SVERZELLATI N.; CHETTA A. Relationships between emphysema and airways metrics at High-Resolution Computed Tomography (HRCT) and ventilatory response to exercise in mild to moderate COPD patients. **Respiratory Medicine**, v. 117, p. 207-214. Aug., 2016.

CULPITT, S.V.; MAZIAK, W.; LOUKIDIS, S.; NIGHTINGALE, J.A.; MATTHEWS, J.L.; BARNES, P.J. Effect of high dose inhaled steroid on cells, cytokines, and proteases in induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 160, n. 5, p. 1635-1639, Nov., 1999.

DAL LAGO, P.; STEINM, R.; RIBEIRO, J.P. Exercício em pacientes com Insuficiência Cardíaca: do dogma às evidências. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, n. 4, p. 1-6, jan.-abr., 2005.

DHAKAL, B.P.; MALHOTRA, R.; MURPHY, R.M.; PAPPAGIANOPOULOS, P.P.; BAGGISH, A.L.; WEINER, R.B.; HOUSTIS, N.E.; EISMAN, A.S.; HOUGH, S.S.; LEWIS, G.D., Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction. **Circulation: Heart Failure**, v. 8, n. 2, p. 286-294, Mar., 2015.

DI STEFANO, A.; CARAMORI, G.; OATES, T.; CAPELLI, A.; LUSUARDI, M.; GNEMMI, I.; IOLI, F.; CHUNG, K.F.; DONNER, C.F.; BARNES, P.J.; ADCOCK, I.M. Increased expression of nuclear factor-kappaB in bronchial biopsies from

smokers and patients with COPD. **The European Respiratory Journal**, v. 20, n. 3, p. 556-563, 2002.

Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 111, n. 3, p. 436-539, 2018.

DOURNES, G.; LAURENT, F.; COSTE, F.; DROMER, C.; BLANCHARD, E.; PICARD, F.; BALDACCI, F.; MONTAUDON, M.; GIRODET, P.; MARTHAN, R.; BERGER, P. Computed Tomographic Measurement of Airway Remodeling and Emphysema in Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Correlation with Pulmonary Hypertension. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 191, n. 1, p. 63-70, Jan., 2015.

ESTÉPAR, R.S.; KINNEY, G.L.; BLACK-SHINN, J.L.; BOWLER, R.P.; KINDLMANN, G.L.; ROSS, J.C.; KIKINIS R.; HAN, M.K.; COME, C.E.; DIAZ, A.A.; CHO, M.H.; HERSH, C.P.; SCHROEDER, J.D.; REILLY, J.J.; LYNCH, D.A.; CRAPO, J.D.; WELLS, J.M.; DRANSFIELD, M.T.; HOKANSON, J.E.; WASHKO, G.R.; COPDGENE, STUDY. Computed tomographic measures of pulmonary vascular morphology in smokers and their clinical implications. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 188, n. 2, p. 231-239, Jul., 2013.

FAORO, V.; DEBOECK, G.; VICENZI, M.; GASTON, A.F.; SIMAGA, B.; DOUCENDE, G.; HAPKOVA, I.; ROCA, E.; SUBIRATS, E.; DURAND, F.; NAEIJE, R. Pulmonary Vascular Function and Aerobic Exercise Capacity at Moderate Altitude. **Medicine & Science Sports Exercise**, v. 49, n. 10, p. 2131-2138, Oct.; 2017.

FRASER, K.S.; HECKMAN, G.A.; MCKELVIE, R.S.; HARKNESS K.; MIDDLETON L.E.; HUGHSON R.L. Cerebral hypoperfusion is exaggerated with an upright posture in heart failure: impact of depressed cardiac output. **JACC Heart Fail**, v. 3, n. 2, p. 168-175, Feb., 2015.

GEVENOIS, P. A.; SCILLIA P.; DE MAERTELAER V.; MICHILS A.; DE VUYST P.; YERNAULT J. C. The effects of age, sex, lung size, and hyperinflation on CT lung densitometry. **American Journal of Roentgenology**, v. 167, n. 5, p. 1169-1173, Nov., 1996.

GIELEN, S.; LAUGHLIN, M.H.; O'CONNER, C.; DUNCKER, D.J. Exercise training in patients with heart disease: review of beneficial effects and clinical recommendations. **Progress in Cardiovascular Disease**, v. 57, n. 4, p. 347-355, Jan., 2015.

GRACIANO, M.M.C.; LAGO, V.C.; SAMARTINE JÚNIOR, H.; MARCOS, V.C. Perfil epidemiológico e assistencial de pacientes com insuficiência cardíaca em município de referência regional. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 25, n. 2, p. 199-207, set., 2015.

GOERNE, H.; BATRA, K.; RAJIAH, P.; Imaging of pulmonary hypertension: an update. **Cardiovascular Diagnosis and Therapy**, v. 8, n. 3, p. 279-296, June, 2018.

GRAHAN, B.L.; BRUSASCO, V.; BURGOS, F.; COOPER, B.G.; JENSEN, R.; KENDRICK, A.; MACINTYRE, N.R.; THOMPSON, B.R.; WANGER, J. Executive Summary: 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. **European Respiratory Journal**, v. 49, n. 1, 2017.

GÜDER, G.; BRENNER, S.; STÖRK S.; HOES A.; FRANS H. RUTTEN F.H.; Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure: accurate diagnosis and treatment. **European Journal of Heart Failure**, v. 16, n. 12, p.1273-1282, Dec., 2014.

HADDAD, E.B.; SALMON, M.; KOTO, H.; BARNES, P.J.; ADCOCK, I.; CHUNG, K.F. Ozone induction of cytokine-induced neutrophil chemoattractant (CINC) and nuclear factor-kappa b in rat lung: inhibition by corticosteroids. **FEBS Letters**, v. 379, n. 3, p. 265-268, Feb., 1996.

HAYKOWSKY, J.M.; TOMCZAK, C.R.; SCOTT, J.M., IAN, PATERSON, D.; KITZMAN, D.W. Determinants of exercise intolerance in patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction. **Journal of Applied Physiology**, v. 119, n. 6, p. 739-744, Sep., 2015.

HARRIS, B.; KLEIN, R.; JEROSCH-HEROLD, M.; HOFFMAN, E.A.; AHMED, F.S.; JACOBS, D.R. JR; KLEIN, B.E.; WONG, T.Y.; LIMA, J.A.; COTCH, M.F.; BARR, R.G. The association of systemic microvascular changes with lung function and lung density: a cross-sectional study. **PLoS One**, v. 7, n. 12, Dec., 2012.

HAYHURST, M. D.; MACNEE W.; FLENLEY D. C.; WRIGHT D.; MCLEAN A.; LAMB D.; WIGHTMAN A. J.; BEST J. Diagnosis of pulmonary emphysema by computerised tomography. **Lancet**, v. 2, n. 8398, p. 320-322, Aug., 1984.

HEARD, B.E. A pathological study of emphysema of the lungs with chronic bronchitis. **Thorax**, vol. 13, n. 2, p. 136-139, June, 1958.

HOEPER, M.M.; BOGAARD, H.J.; CONDLIFFE, R.; FRANTZ, R.; KHANNA, D.; KURZYNA, M.; LANGLEBEN, D.; MANES, A.; SATOH, T.; TORRES, F.; WILKINS, M.R.; BADESCH, D.B.; Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 62, n. 25, p. 42-50, Dec., 2013.

HOFFMAN, E.A.; AHMED, F.S.; BAUMHAUER, H.; BUDOFF, M.; CARR, J.J.; KRONMAL, R.; REDDY, S.; BARR, R.G. Variation in the Percent of Emphysema-like Lung in a Healthy, Nonsmoking Multiethnic Sample. The MESA Lung Study. **Annals of the American Thoracic Society - ATS Journals**, v. 11, n. 6, p. 898-907, July, 2014.

HOGG, J.C.; SENIOR, R.M. Chronic obstructive pulmonary disease – part 2: pathology and biochemistry of emphysema. **Thorax**, v. 57, n. 9, p. 830-834, Sep., 2002.

IEKI, H.; NAGATOMO, Y.; TSUGU, M.; MAHARA, K.; IGUCHI, N.; ISOBE, M.; YOSHIKAWA, T. Impact of Pulmonary Artery-to-Aorta Ratio by CT on the

Clinical Outcome in Heart Failure. **Journal of Cardiac Failure**, v. 25, n. 11, p. 886-893, Nov., 2019.

IRION, K.L.; MARCHIORI, E.; HOCHHEGGER B.; PORTO N.S. CT quantification of emphysema in young subjects with no recognizable chest disease. **American Journal of Roentgenology**, v. 192, n. 3, p. 90-96, Mar., 2009.

IRION, K. L.; HOCHHEGGER, B.; MARCHIORI, E.; PORTO, N. S.; BALDISSEROTTO, S. V.; SANTANA, P. R. Radiograma de tórax e tomografia computadorizada na avaliação do enfisema pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 6, p. 720-732, nov., 2007.

IYER, A.S.; WELLS, J.M.; VISHIN, S.; BAHTT, S.P.; WILLIE, K.M.; DRANSFIELD, M.T. CT Scan-Measured Pulmonary Artery to Aorta Ratio and Echocardiography for Detecting Pulmonary Hypertension in Severe COPD. **Chest**, v. 145, n. 4, p. 824-832, 2014.

JANDA, S.; SHAHIDII, N.; GIN, K.; SWUISTON, J. Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. **Heart**, v. 97, p. 611-622, Jan., 2011.

JENNINGS, G.L.; ESLER, M.D.; Circulatory regulation at rest and exercise and the functional assessment of patients with congestive heart failure. **Circulation**, v. 81, n. 1, p. 5-13, Jan., 1990.

KABBACH, G.; MUKHERJEE, D. Pulmonary Hypertension secondary to Left Heart Disease. **Current Vascular Pharmacology**, v. 16, n. 6, p. 555-560, 2018.

KARAKUS, G.; KAMMERLANDER, A.A.; ASCHAUER, S.; MARZLUF, B.A.; ZOTTER-TUFARO, C.; BACHMANN, A.; DEGIRMENCIOGLU, A.; DUCA, F.; BABAYEV, J.; PFAFFENBERGER, S.; BONDERMAN, D.; MASCHERBAUER, J. Pulmonary artery to aorta ratio for the detection of pulmonary hypertension: cardiovascular magnetic resonance and invasive hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. **Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance**, v. 17, n. 1, Aug., 2015.

KEE, K.; STUART-ANDREWS, C.; ELLIS, M.J.; WROBEL, J.P.; NILSEN, K.; SHARMA, M.; THOMPSON, B.R.; NAUGHTON, M.T. Increased Dead Space Ventilation Mediates Reduced Exercise Capacity in Systolic Heart Failure. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 193, n. 11, p. 1292-1300, June, 2016.

KEMP, S.V.; POLKEY, M.I.; SHAH, P.L. The epidemiology, etiology, clinical features, and natural history of emphysema. **Thoracic Surgery Clinics**, v. 19, n. 2, p. 149-158, June, 2009.

KOCH, H.A. Radiologia e diagnóstico por imagem na formação do médico geral. 2a ed. Rio de Janeiro, RJ: **Revinter**; 2012

KOHLI, P.; STAZIAKI, P.V.; JANJUA, S.A.; ADDISON, D.A.; HALLETT T, R.; HENNESSY, O.; TAKX, R.A.P.; LU, M.T.; FINTELMANN, F.J.; SEMIGRAN, M.; HARRIS, R.S.; CELLI, B.R.; HOFFMANN, U.; NEILAN, T.G.; The effect of emphysema on readmission and survival among smokers with heart failure. **PLoS ONE**, v. 13, n. 7, July, 2018.

KORDOLAIMI, S.D.; ARGENTOS, S.; PANTOS, I.; KELEKIS, N.L.; EFSTATHOPOULOS, E.P. A New Era in Computed Tomographic Dose Optimization. **Journal of Computer Assisted Tomography**, v. 37, n. 6, p. 924–931, Nov., 2013.

LALANDE, S.; YERLY, P.; FAORO, V.; NAEIJE, R. Pulmonary vascular distensibility predicts aerobic capacity in healthy individuals. **The Journal of Physiology**, v. 590, n. 17, p. 4279-4288, Sep., 2012.

LANZARINI, L.; FONTANA A.; CAMPANA C.; KLERSY C. Two simple echo-Doppler measurements can accurately identify pulmonary hypertension in the large majority of patients with chronic heart failure. **The Journal of the heart and lung transplantation: the official publication of the international Society for Heart transplantation**, v. 24, n. 6, p. 745-754, jun., 2005.

MAHAMMEDI, A.; OSHMYANSKY A.; HASSOUN P.M.; THIEMANN, D.R.; SIEGELMAN, S.S.; Pulmonary artery measurements in pulmonary hypertension: the role of computed tomography. **Journal of Thoracic Imaging**, v. 28, n. 2, p. 96-103, Mar., 2013.

MILLER, M.R.; HANKINSON, J.; BRUSASCO, V.; BURGOS, F.; CASABURI, R.; COATES, A.; CRAPO, R.; ENRIGHT, P.; VAN DER GRINTEN, C.P.M.; GUSTAFSSON, P.; JENSEN, R.; JOHNSON, D.C.; MACINTYRE, N.; MCKAY, R.; NAVAJAS, D.; PEDERSEN, O.F.; PELLEGRINO, R.; VIEGI, G.; WANGER, J. Standardisation of spirometry. **European Respiratory Journal**, v. 26, n. 2, p. 319-338, Apr., 2005.

MALHOTRA, R.; DHAKAL, B.P.; EISMAN, A.S.; PAPPAGIANOPOULOS, P.P.; DRESS, A.; WEINER, R.B.; BAGGISH, A.L.; SEMIGRAN, M.J.; LEWIS, G.D. Pulmonary Vascular Distensibility Predicts Pulmonary Hypertension Severity, Exercise Capacity, and Survival in Heart Failure. **Circulation: Heart Failure**, v. 9, n. 6, June, 2016.

MANGINI, S.; PIRES, P.V.; BRAGA, F.G.; BACAL, F. Insuficiência cardíaca descompensada. **Einstein**, v. 11, n. 3, p. 383-391, 2013.

MARTINEZ, F. J.; FOSTER G.; CURTIS J. L.; CRINER G.; WEINMANN G.; FISHMAN A.; DECAMP M. M.; BENDITT J.; SCIURBA F.; MAKE B.; MONSENIFAR Z.; DIAZ P.; HOFFMAN E.; WISE R.; NETT RESEARCH GROUP. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 173, n.12, p. 326-334, June, 2006.

MASHIMO, S.; CUBACHI S.; TSUTSUMI A.; KAMEYAMA N.; SASAKI M.; JINZAKI M.; NAKAMURA H.; ASANO K.; REILLYJR J. J.; BETSUYAKU T.

Relationship between diminution of small pulmonary vessels and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. **Clinical Imaging**, v. 46, p. 85-90, Dec., 2017.

MATSUOKA, S.; WASHKO G. R.; DRANSFIELD M. T.; YAMASHIRO T.; SAN JOSE ESTEPAR R.; DIAZ A.; SILVERMAN E. K.; PATZ S.; HATABU H. Quantitative CT Measurement of Cross-sectional Area of Small Pulmonary Vessel in COPD: Correlations with Emphysema and Airflow Limitation. **Academic Radiology**, v. 17, n. 1, p. 93-99, Jan. 2010.

MATSUOKA, S.; WASHKO, G.R.; YAMASHIRO, T.; ESTEPAR, R.S.; DIAZ, A.; SILVERMAN, E.K.; HOFFMAN, E.; FESSLER, H.E.; CRINER, G.J.; MARCHETTI, N.; SCHARF, S.M.; MARTINEZ, F.J.; REILLY, J.J.; HATABU, H. Pulmonary hypertension and computed tomography measurement of small pulmonary vessels in severe emphysema. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 181, n. 3, p. 218-225, Feb.; 2010.

MCDONAGH, T.A.; MORRISON, C.E.; LAWRENCE, A.; FORD, I.; TUNSTALL-PEDOE, H.; MCMURRAY, J.J.; DARGIE, H.J. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. **Lancet**, v. 350, p. 829-833, Sep., 1997.

MELENOVSKY, V.; ANDERSEN, M.J.; ANDRESS, K.; REDDY, Y.N.; BARRY, B.A. Lung congestion in chronic heart failure: haemodynamic, clinical, and prognostic implications. **European Journal of Heart Failure**, v. 17, p. 1161-1171, Oct., 2015.

MESQUITA, E.T.; JORGE, A.J.L.; RABELO, L.M.; SOUZA JÚNIOR, C.V. Entendendo a Hospitalização em Pacientes com Insuficiência Cardíaca. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 30, n.1, p. 81-90, Jan., 2017.

MESQUITA, E.T.; BARBETTA, L.M.S.; CORREIA, E.T.O. Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Intermediária - Estado da Arte. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.112, n. 6, p. 784-790, jun., 2019.

MOCELI, H.; BUENO, G.; IRION, K.; MARCHIORI, E.; SARRIA, E.; WATTE, G.; HOCHHEGGER, B. Densitovolumetria pulmonar por TC em crianças com bronquiolite obliterante: correlação com escores clínicos e testes de função pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 39, n. 6, p. 701-710, nov., 2013.

MITCHELL, C.; RAHKO, P.S.; BLAUWET, L.A.; CANADAY, B.; FINSTUEN, J.A.; FOSTER, M.C.; HORTON, K.; OGUNYANKIN, K.O.; PALMA, R.A.; VELAZQUEZ, E.J. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 32, n. 1, p. 1-54, Jan., 2019.

MOSTERD, A.; HOES, A.W. Clinical epidemiology of heart failure. **Heart**, v. 93, n. 9, p. 1137-1146, Sep., 2007.

MULLER, P.T.; BARBOSA, G.W.; O'DONNELL, D.E.; NEDER, J.A. Cardiopulmonary and Muscular Interactions: Potential Implications for Exercise (In)tolerance in Symptomatic Smokers Without Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Frontiers in Physiology**, v. 10, July, 2019.

NAEIJE, R.; CHESLER, N.; Pulmonary circulation at exercise. **Comprehensive Physiology**, v. 2, n. 1, p. 711-741, Oct., 2012.

NAGUEH, S.F.; APPLETON, C.P.; GILLEBERT, T.C.; MARINO, P.N.; OH, J.K.; SMISETH, O.A.; WAGGONER, A.D.; FLACHSKAMPF, F.A.; PELLIKKA, P.A.; EVANGELISTA, A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 10, n. 2, p. 165-169, Apr., 2009.

NEDER, J. A.; DALCORSO, S.; MALAGUTI, C.; REIS, S.; DEFUCCIO, M. B.; SCHMIDT, H.; FULD, J. P.; NERY, L.E. The pattern and timing of breathing during incremental exercise: a normative study. **European Respiratory Journal**, v. 21, n. 1, p. 530-538, Oct., 2002.

NEDER, J.A.; BERTON, D.C.; MULLER, P.T.; ELBEHAIRY, A.F.; ROCHA, A.; PALANGE, P.; O'DONNELL, D.E. Ventilatory Inefficiency and Exertional Dyspnea in Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 14, n. 1, p. 22-29, July, 2017.

NEDER, J.A.; ANDREONI, S.; PERES, C.; NERY, L.E. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). **Revista Brasileira de Pesquisa Médica e Biológica**, v. 32, n. 6, p. 729-37, June, 1999.

NEDER, J.A.; NERY, L.E.; Teste de Exercício Cardiopulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 3, n. 28, p. 166-206, out., 2002.

NEWELL, J.D.; HOGG, J.C.; SNIDER, G.L. Report of a workshop: quantitative computed tomography scanning in longitudinal studies of emphysema. **The European respiratory journal**, v. 23, n. 5, p. 769-775, May, 2004.

NICI, L.; DONNER, C.; WOUTERS, E.; ZUWALLACK, R.; AMBROSINO, N.; BOURBEAU, J. American Thoracic Society, European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 173, n. 12, p. 1390-1413, 2006.

O'DONNELL, D. E.; ELBEHAIRY A. F.; FAISAL A.; WEBB K. A.; NEDER J. A.; MAHLER D. A. Exertional dyspnoea in COPD: the clinical utility of cardiopulmonar exercise testing. **European Respiratory review**: an official journal of the European Respiratory Society, v. 25, n. 141, p. 333-347, Dez., 2016.

OGOH, S.; AINSLIE, P.N. Regulatory mechanisms of cerebral blood flow during exercise: new concepts. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 37, n. 3, p. 123-129, July, 2009.

PAULIN, F.V.; ZAGATTO, A.M.; CHIAPPA, G.R.; MULLER, P.T. Addition of vitamin B12 to exercise training improves cycle ergometer endurance in advanced COPD patients: A randomized and controlled study, **Respiratory Medicine**, v.122, p. 23-29, Jan., 2017.

PEINADO, V.I.; BARBERA, J.A.; RAMIREZ, J.; GOMEZ, F.P.; ROCA, J.; JOVER, L.; GIMFERRER, J.M.; RODRIGUEZ-ROISIN, R. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with COPD. **The American Journal of Physiology**, v. 274, n. 6, p. 908-913, June, 1998.

PETTA, A. D. Patogenia do enfisema pulmonar – eventos celulares e moleculares. **Einsten**, v. 8, n. 2, p. 248-251, abr., 2010.

REID, L.; SIMON, G. III. Pathological findings and radiological changes in chronic bronchitis and emphysema. **The British Journal of Radiology**, v. 32, n. 377, p. 291-305, May, 1959.

RIBEIRO, J.P.; CHIAPPA, G.R.; NEDER, J.A.; FRANKENSTEIN, L. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. **Current Heart Failure Reports**, v. 6, n. 2, p. 95-101, June, 2009.

ROCHA, A.; ARBEX, F.F.; SPERANDIO, P.A.; SOUZA, A.; BIAZZIM, L.; MANCUSO, F.; BERTON, D.C.; HOCHHEGGER, B.; ALENCAR, M.C.N.; NERY, L.E.; O'DONNELL, D.E.; NEDER, J.A. Excess Ventilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Heart Failure Overlap. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 196, n. 10, p. 1264-1274, Nov., 2017.

ROGER, L.V. Epidemiology of Heart Failure. **Circulation research**, v. 113, n. 6, p. 646-659, Aug., 2013.

RUTTEN, F. H.; BROEKHUIZEN, B. D. L. Misclassification of Both Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heart Failure. **JAMA Network Open**, v. 1, n. 8, Dec., 2018.

RUTTEN, F.H.; CRAMER, M.M., LAMMERS, J. J., GROBBEE, D. E., HOES, A.W., Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? **European Journal of Heart Failure**, v. 8, n. 7, p. 706-711, Nov., 2006.

SANTOS, S.; PEINADO, V. I.; RAMIREZ, J.; MELGOSA, T.; ROCA, J.; RODRIGUEZ, R. R.; BARBERA, J. A. Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. **European Respiratory Journal**, v.19, n. 1, p. 632-638, Apr. 2002.

SARUYA, S.; YAMASHIRO, T.; MATSUOKA, S.; MATSUSHITA, S.; YAGIHASHI, K.; NAKAJIMA, Y. Decrease in Small Pulmonary Vessels on

Chest Computed Tomography in Light Smokers Without COPD: An Early Change, but Correlated with Smoking Index. **Lung**, v. 195, n. 2, p. 179-184, Feb., 2017.

SCHWEITZER, K.S.; HATOUM, H.; BROWN, M.B.; GUPTA, M.; JUSTICE, M.J.; BETECK, B.; VAN DEMARK, M.; GU, Y.; PRESSON, R.G.; JR; HUBBARD, W.C.; PETRACHE, I. Mechanisms of lung endothelial barrier disruption induced by cigarette smoke: role of oxidative stress and ceramides. **American Journal Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 301, n. 6, p. 836-846, Dec., 2011.

SERRA, S. Papel da atividade física na avaliação e tratamento da insuficiência cardíaca crônica. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. v. 7, n. 1, p. 24-27, Jan., 2001.

SHEN, Y.; WAN, C.; TIAN, P.; WU, Y.; LI, X.; YANG, T.; AN, J.; WANG, T.; CHEN, L.; WEM, F. CT-Base Pulmonary Artery Measurement in the Detection of Pulmonary Hypertension. **Medicine**, v. 93, n. 27, Dec., 2014.

SHIMIZU, K.; TSUJINO, I.; SATO, T.; SUGIMOTO, A.; NAKAYAMA, T.; WATANABE, T.; OHIRAI, H.; ITO, Y.M.; NISHIMURA, M. Performance of computed tomography-derived pulmonary vasculature metrics in the diagnosis and haemodynamic assessment of pulmonary arterial hypertension. **European Journal of Radiology**, v. 96, n.1, p. 31-38., Nov., 2017.

SMART, N.A.; MURRISON, R. Rate of Change in Physical Fitness and Quality of Life and Depression Following Exercise Training in Patients With Congestive Heart Failure. **Congest Heart Failure**, v. 19, n. 1, p. 1-5, Jan., 2013.

SMITH, B.M.; AUSTIN, J.H.M.; NEWELL, JR.J.D.; D'SOUZA, B.M.; ROZENSHTEN, A.; HOFFMAN, E.A.; AHMED, F.; BARR, G.R. Pulmonary Emphysema Subtypes on Computed Tomography: The MESA COPD Study. **The American Journal of Medicine**, v. 127, n. 1, p. 94.e 7-23, Jan., 2014.

SMITH, A.A.; COWBURN, P.J.; PARKER, M.E.; DENVER, M.; PURI, S.; PATEL, K.R.; CLELAND, J.G.F. Impaired pulmonary diffusion during exercise in patients with chronic heart failure. **Circulation**, v. 110, p. 1406-1410, Sep., 1999.

SOARES, S.M.T.P.; CARVALHO, C.R.R. Intolerância ao exercício em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. **Revista de Ciências Médicas**, v. 18, n. 3, p.143-151, maio-jun., 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre o teste ergométrico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n.5, p. 1-26, 2010.

STRINGER, K.A.; TOBIAS, M.; O'NEILL, H.C.; FRANKLIN, C.C. Cigarette smoke extract-induced suppression of caspase-3-like activity impairs human neutrophil phagocytosis. **American Journal of Physiology-Lung Cellular Molecular Physiology**, v. 292, n. 6, p. 1572-1579, June, 2007.

TAVARES, L.; SILVA, G.P.; PEREIRA, S.B.; SOUZA, G.; POZAM, R.; COUTINHO, S. Análise ecocardiográfica e etiológica dos pacientes internados por insuficiência cardíaca na cidade de Niterói. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 79, n. 4, 2002.

TAYLOR, B.J.; JOHNSON, B.D. The pulmonary circulation and exercise responses in the elderly. **Seminars in Respiratory Critical Care Medicine**, v. 31, n. 5, p. 528-538, Oct., 2010.

TRAN, D.L.; LAU, E.M.T.; CELERMAJER, D.S.; DAVIS, G.M.; CORDINA, R. Pathophysiology of exercise intolerance in pulmonary arterial hypertension. **Respirology**, v. 23, n. 2, p. 148-159, Feb., 2018.

TZELEPIS, G.; MCCOOL, F.D.; LEITH, D.E.; HOPPIN, JÚNIOR, F.G. Increased lung volume limits endurance of inspiratory muscles. **Journal of Applied Physiology**, v. 64, n. 5, p. 1796-1802, May, 1988.

UEJIMA, I.; MATSUOKA, S.; YAMASHIRO, T.; YAGIHASHI, K.; KURIHARA, Y.; NAKAJIMA, Y. Quantitative computed tomography measurement of a cross-sectional area of a small pulmonary vessel in nonsmokers without airflow limitation. **Japanese Journal of Radiology**, v. 29, p. 251-255, 2011.

VESTBO, J.; HURD S. S.; AGUSTI, A. G.; JONES, P. W.; VOGELMEIER, C.; ANZUETO, A.; BARNES, P. J.; FABBRI, L. M.; MARTINEZ, F. J.; NISHIMURA, M.; ROBERT, A. STOCKLEY, R. A. Global Estrategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 187, n. 4, p. 347-365, Feb., 2013.

VIANA, P.A.S.; CARNEIRO NETO, J.D.; NOVAIS, C.T.; GUIMARÃES, F.I.; LOPES, Y.S.; REIS, B.C. Perfil de pacientes internados para tratamento de Insuficiência Cardíaca descompensada. **SANARE – Revista de Políticas Públicas**, v.17, n. 01, p.15-23, jan.-jun., 2018.

VIKGRÉN, J.; KHALIL, M.; CEDERLUND, K.; SÖRENSEN, K.; BOIJSEN, M.; BRANDBERG, J.; LAMPA, E.; SKÖLD, M.C.; WOLLMER P.; LINDBERG, E.; ENGVALL, J.E.; BERGSTRÖM, G.; TORÉN, K.; JOHNSON, A.A.; Visual and Quantitative Evaluation of Emphysema: A Case-Control Study of 1111 Participants in the Pilot Swedish CARDioPulmonary BioImage Study (SCAPIS). **Academic Radiology**, July, 2019.

WALLACE, W.D.; MEHDI, M.; CHAN, S.Y.; RISBANO M.G. Treatment of exercise pulmonary hypertension improves pulmonary vascular distensibility. **Pulmonary circulation**, v. 8, n. 3, p. 1-12, June, 2018.

WASHKO, G.R.; NARDELLI, P.; ASH, S.Y.; VEGAS SANCHEZ-FERRERO, G.; RAHAGHI, F.N.; COME, C.E.; DRANSFIELD, M.T.; KALHAN, R.; HAN, M.K.; BHATT, S.P.; WELLS, J.M.; AARON, C.P.; DIAZ, A.A.; ROSS, J.C.; CUTTICA, M.J.; LABAKI, W.W.; QUEREJETA ROCA, G.; SHAH, A.M.; YOUNG, K.; KINNEY, G.L.; HOKANSON, J.E.; AGUSTÍ, A.; ESTÉPAR, R.S.J. Arterial Vascular Pruning, Right Ventricular Size, and Clinical Outcomes

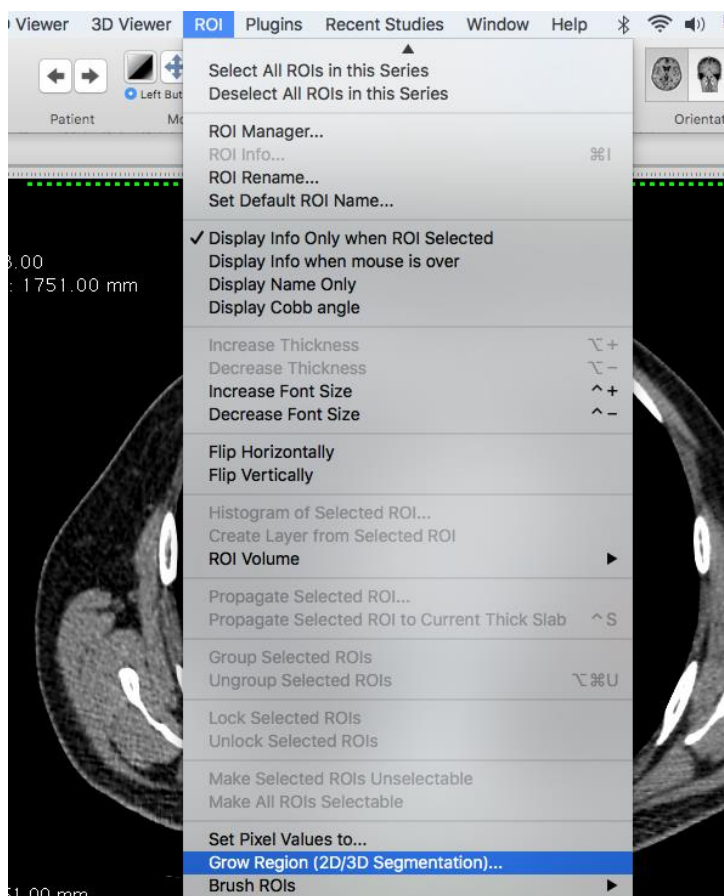
in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Longitudinal Observational Study. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 200, n. 4, p. 454-461, Aug., 2019.

WILLIE, C.K.; TZENG, Y.C.; FISHER, J.A.; AINSLIE, P.N. Integrative regulation of human brain blood flow. **The Journal of Physiology**; v. 592, n. 5, p. 841-859, Mar., 2014.

WILLSON, C.; WATANABE, M.; TSUJI-HOSOKAWA, A.; MAKINO, A.; Pulmonary vascular dysfunction in metabolic syndrome. **The Journal of Physiology**, v. 597, n. 4, p.1121-1141, Feb., 2019.

APÊNDICE 1 – TUTORIAL PARA CÁLCULO DO ENFISEMA PULMONAR

Utilizando o software Horos, v2.0.2, para a plataforma Mac OS X, foram realizados os seguintes passos para obtenção da porcentagem de enfisema pulmonar, como exemplificados a seguir:

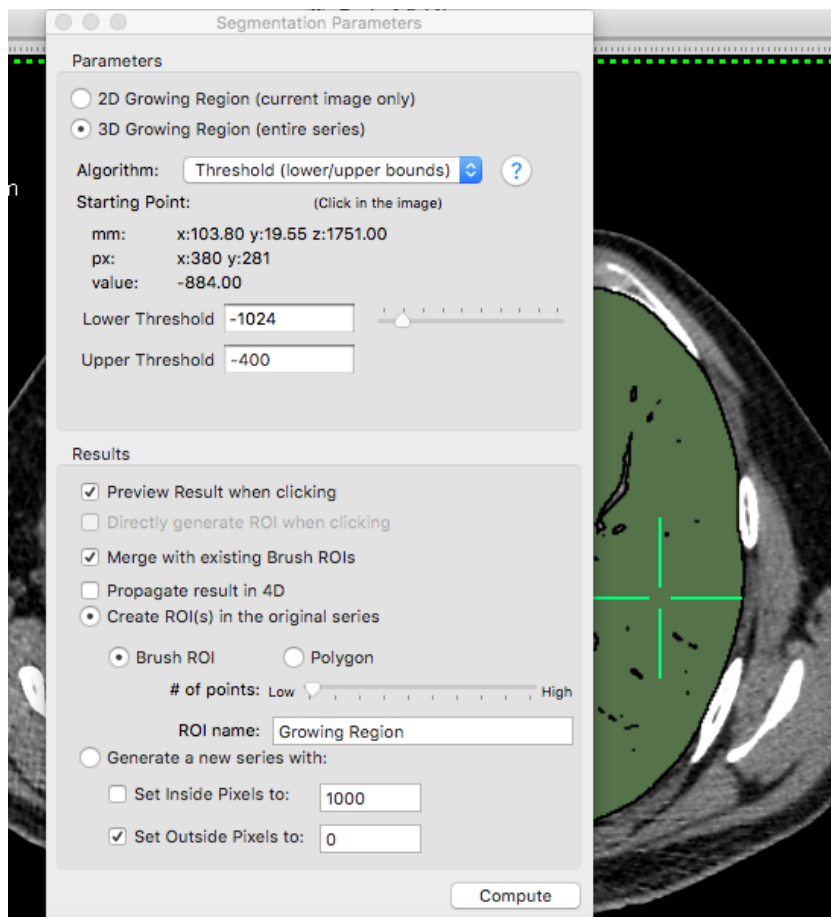


Após a seleção de “ROI” e “GROW REGION” abrirá uma janela na qual serão inseridos os valores de atenuação correspondentes ao intervalo de interesse de estudo.

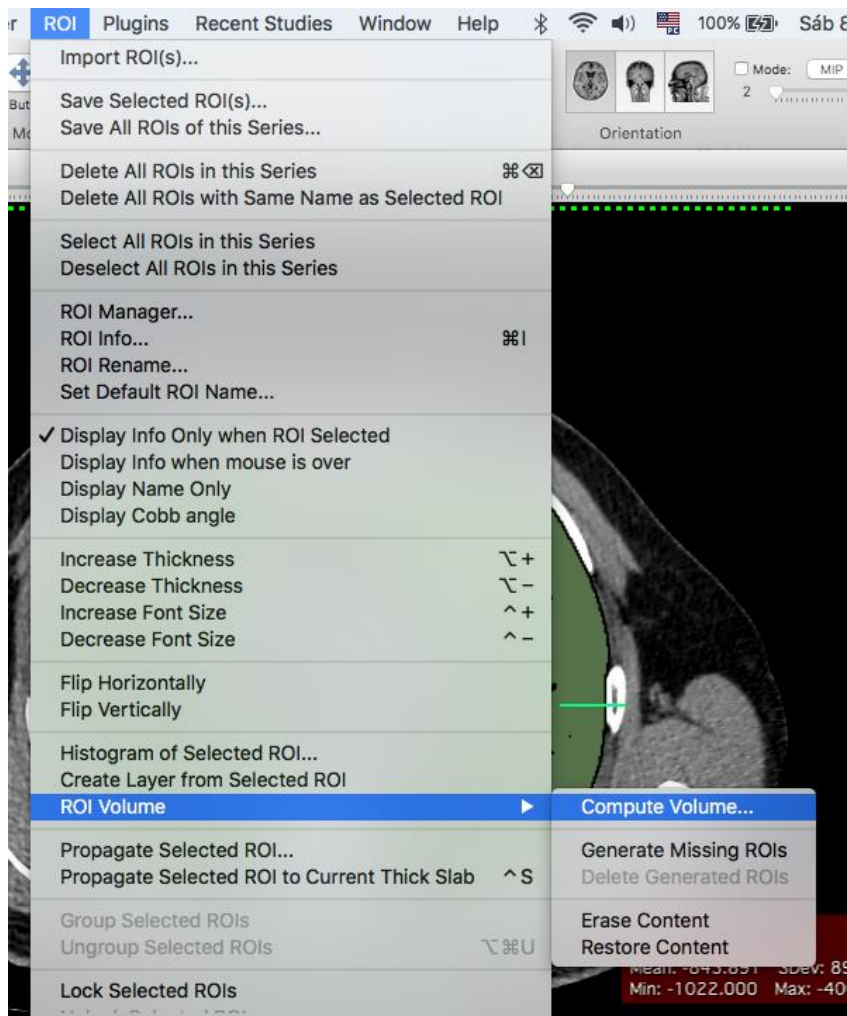
O parênquima pulmonar foi subdividido nas seguintes faixas atenuação:

- VPT (volume pulmonar total): parênquima com atenuação entre -400 UH e -1024 UH.
- VPN (volume pulmonar normal): parênquima com atenuação entre -400 UH e -950 UH.

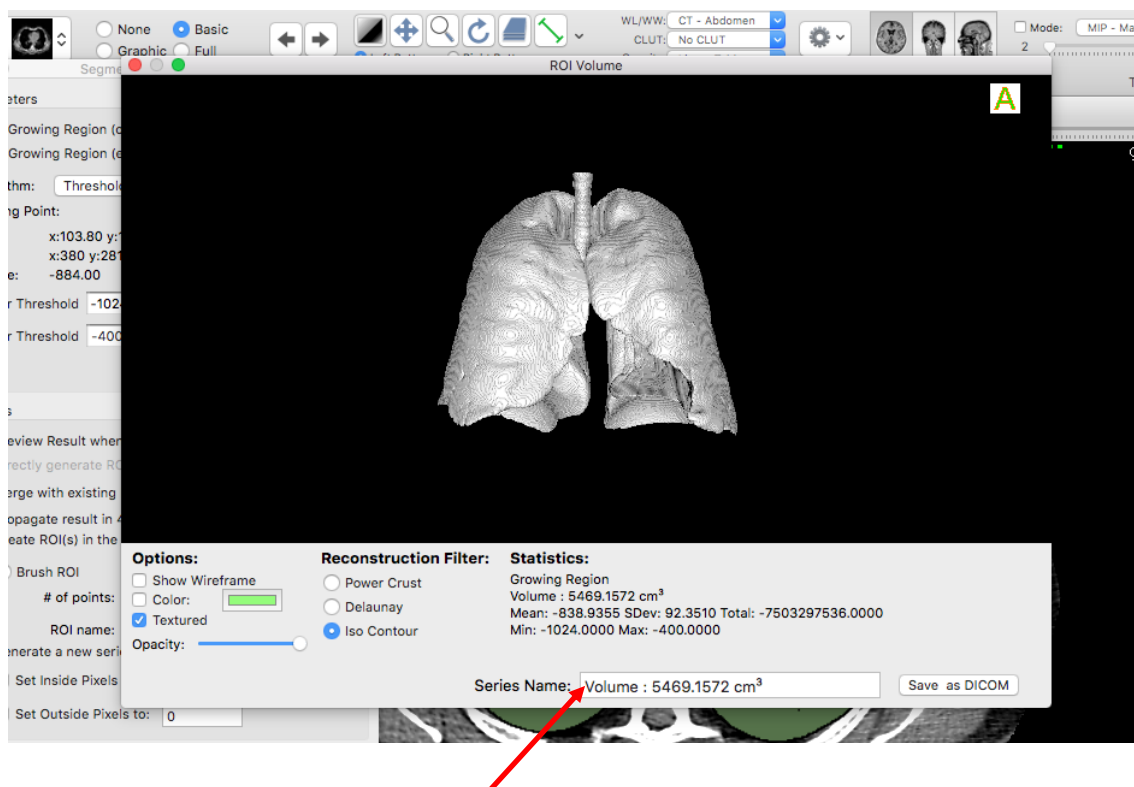
- VPE (volume pulmonar enfisematoso): parênquima com atenuação entre -950 UH e -1024 UH ou VPT-VPN.
- %LAA < -950 (porcentagem de enfisema): obtido pela divisão do VPE pelo VPT ou conforme a equação $(VPT-VPN) / VPT$.



Conforme a janela acima em “LOWER THRESHOLD” foi inserida a atenuação de -1024UH e em “UPPER THREESHOLD” foi inserida a atenuação de -400 UH, correspondendo a faixa de atenuação do volume pulmonar total (VPT).



Em seguida selecionamos “ROI Volume” e em seguida “Compute Volume”, obtendo-se o volume correspondente a faixa de atenuação conforme selecionada.



Nesta última imagem observamos o valor do volume pulmonar, representado como “Volume”, bem como a atenuação média do parênquima em “Mean”.

Em seguida repetir os mesmos passos para a faixa de atenuação entre -400 UH e -950 UH, para obtenção da faixa de atenuação normal do parênquima pulmonar (VPN).

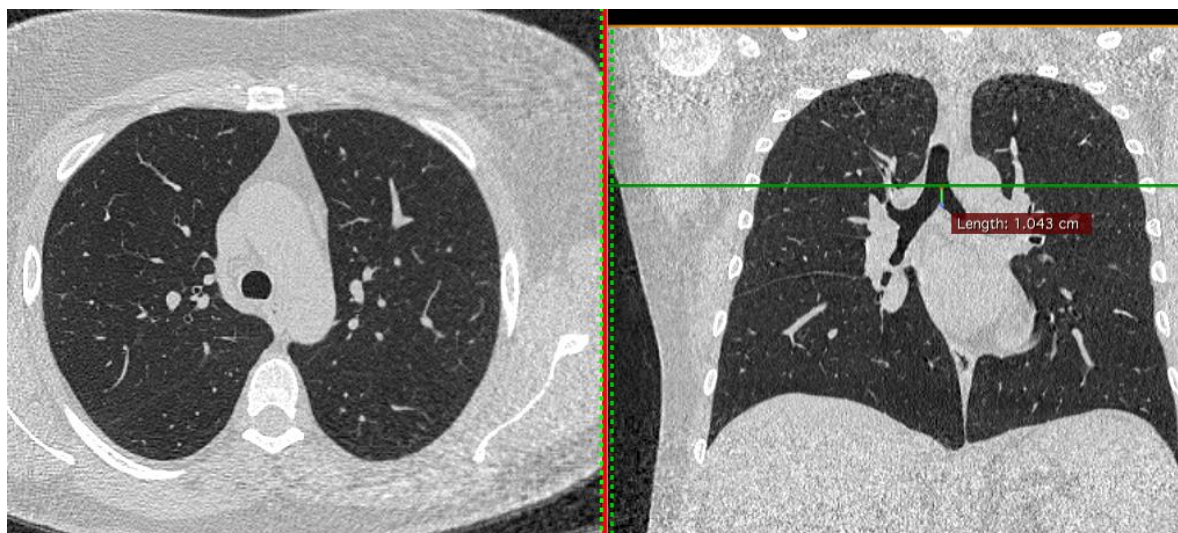
Após obtidos os volumes pulmonares de VPT e VPN, a porcentagem de enfisema será calculada conforme a equação:

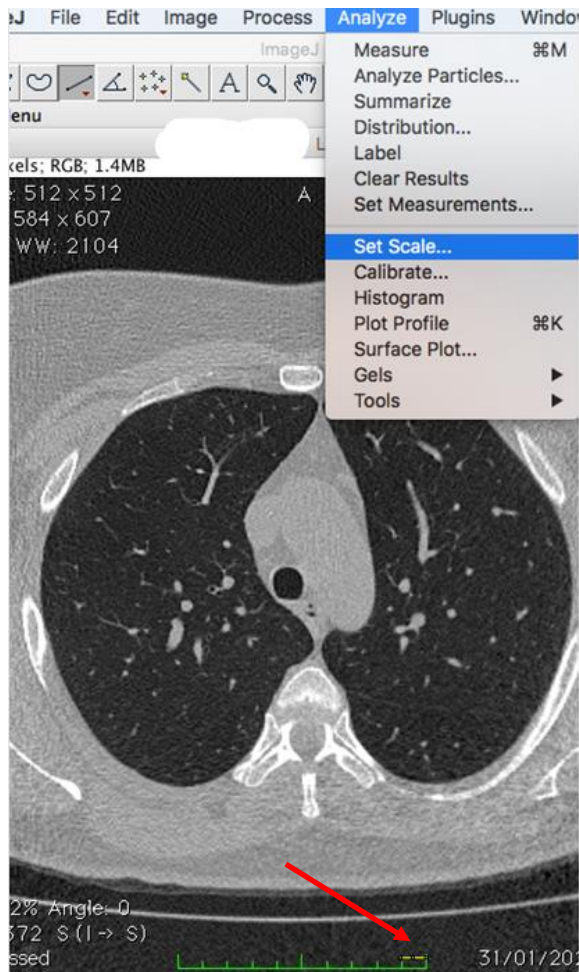
$$\frac{VPT - VPN}{VPT} = \%LAA < -950$$

APÊNDICE 2 – TUTORIAL PARA CÁLCULO DA MICROCIRCULAÇÃO PULMONAR

Utilizando o software ImageJ, versão 1.51 k é possível a mensuração da microcirculação pulmonar, como exemplificado abaixo.

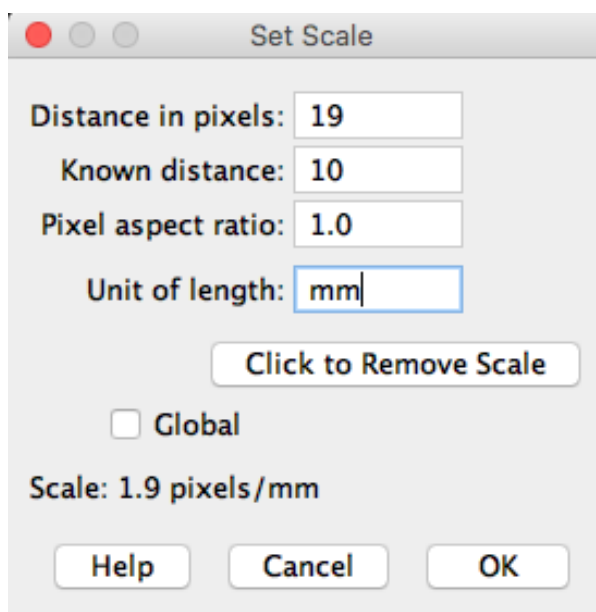
O primeiro passo será a seleção da imagem tomográfica no plano axial, em pontos pré-estabelecidos no protocolo (na imagem abaixo localizado 1 cm acima da carina). Após a localização da imagem no software Horos, transferi-la para o software ImageJ.



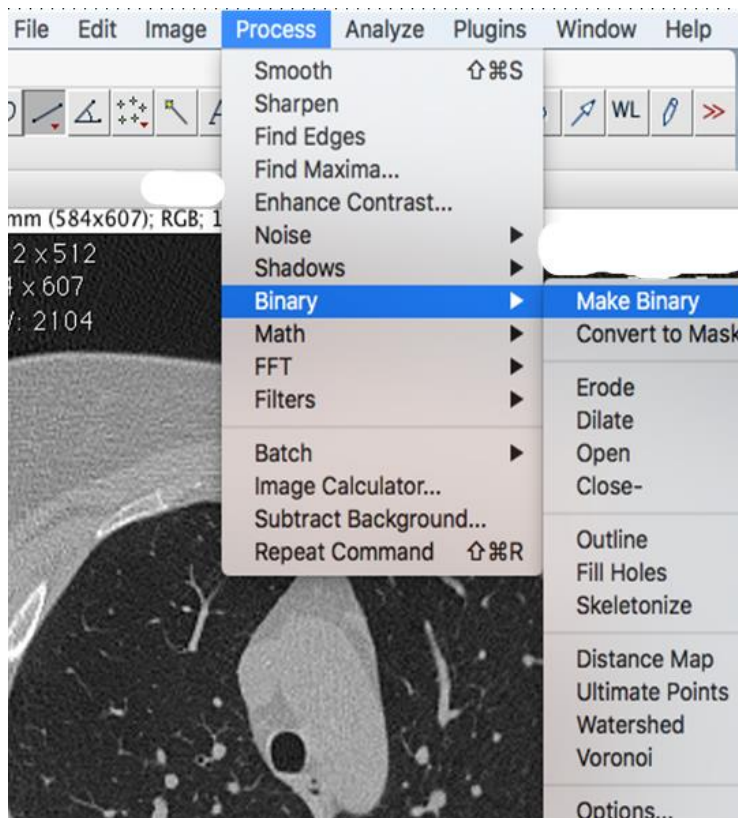


O passo seguinte será a calibração da escala. Uma unidade da régua presente na imagem tomográfica corresponde a 10 mm.

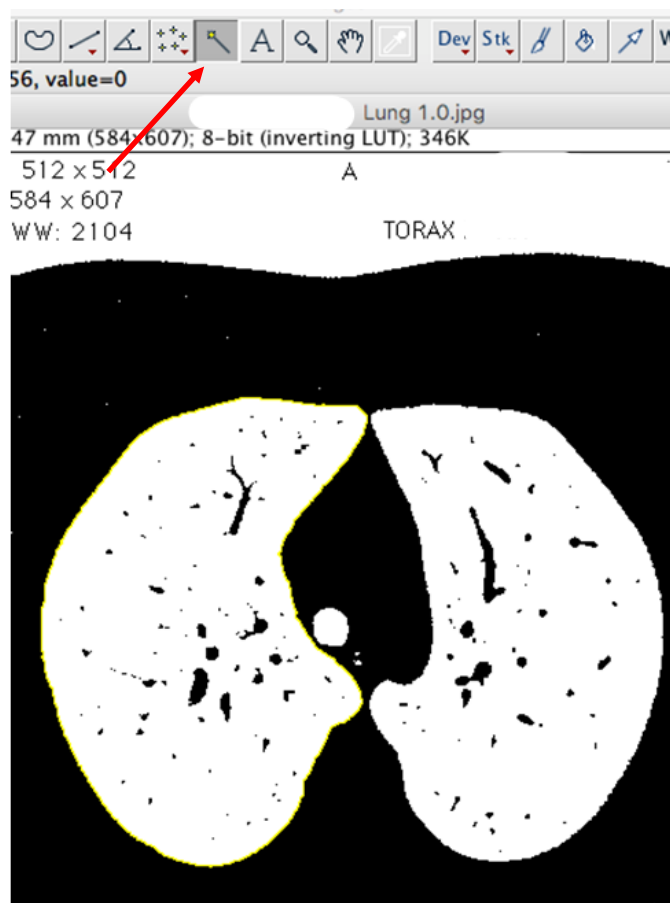
Para calibrar selecionar “Analyze” e em seguida “Set Scale”.



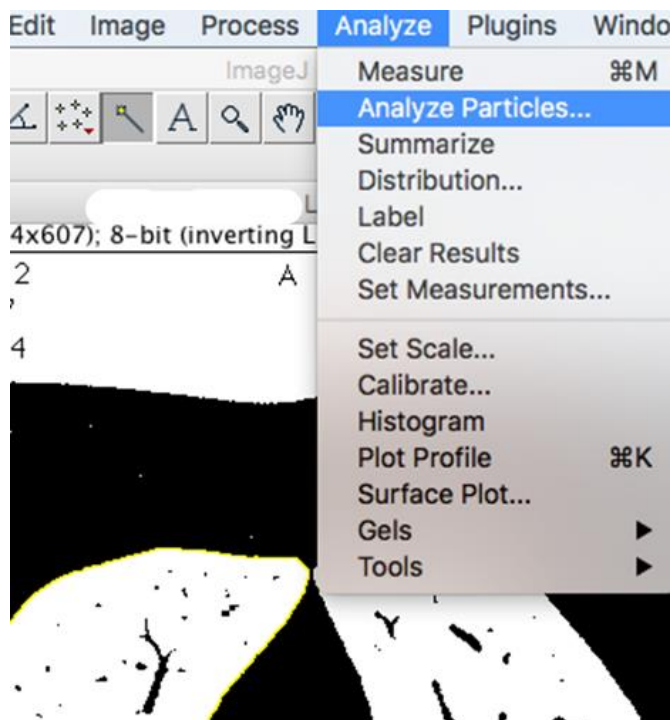
Em seguida abrirá esta caixa. Em “Know distance” preencher com 10 e em “Unith of length” preencher com “mm”.



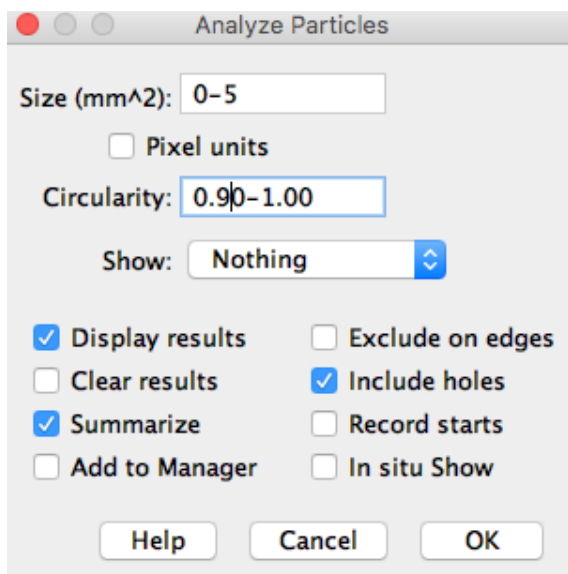
Em seguida selecione “Process”, “Binary” e “Make Binary”. Após estes procedimentos a imagem será convertida em elementos binários.



Utilizar a função “Wand (tracing)” para selecionar o parênquima pulmonar de um lado.



Para a mensuração dos vasos com o calibre desejado selecionar “Analyze”, em seguida “Analyze Particles”.



Em seguida abrirá esta caixa. Preencher em “Size” 0 - 5; e em “Circularity” 0.9 - 1.0.

Após aparecerá um resumo dos resultados. Em “%Area” corresponde a porcentagem que os vasos pulmonares com calibre selecionado representam em relação a área do parênquima.

Summary						
Slice	Count	Total Area	Average Size	%Area	Perim.	
- Lung 1.0.jpg	62	52.355	0.844	0.449	2.731	



**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO
DA REGIÃO CENTRO-OESTE**

Pesquisadores Responsáveis: Prof. Dr. Paulo de Tarso Guerrero Müller e Leandro Basso

Endereço: Av. Senador Filinto Müller, 355, Vila Ipiranga, Campo Grande/ MS.

CEP: 79080-190

Fone: (67) 98126-7751 (Leandro Basso - pesquisador); (067) 3345-7187 (Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFMS).

E-mail: leandro-basso@hotmail.com

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estimado paciente, o Sr. (a) está sendo convidado (a), com caráter estritamente voluntário a participar do projeto de pesquisa.

Serão convidados a participar deste estudo pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca, tabagistas e não tabagistas, que apresentem possibilidade de realização de testes de exercício físico (bicicleta ergométrica). Serão considerados critérios de exclusão o diagnóstico de DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica), impossibilidade de realização dos testes físicos, asma e infecções pulmonares recentes.

Neste estudo pretendemos identificar as alterações de microcirculação e hipotenuação aérea pulmonar em pacientes com insuficiência cardíaca e tabagistas, através de exames de imagem e testes de função cardiorrespiratória e sua correlação com variáveis fisiológicas do exercício. A hipotenuação aérea pulmonar são regiões que apresentam baixa densidade tomográfica, compatíveis com enfisema. Já a microcirculação refere-se aos vasos pulmonares de pequeno calibre, que serão quantificados, através dos exames de tomografia e programas de computadores auxiliares.

O motivo que nos leva a estudar é avaliar se pacientes tabagistas e com insuficiência cardíaca, sem o desenvolvimento da DPOC apresentam alterações no padrão de microcirculação pulmonar e se estas alterações estão associadas a parâmetros de ventilação excessiva no exercício.

Assinaturas

Voluntário _____ data _____

Telefone _____ Endereço _____

Pesquisador

_____ data _____

O Sr. (a) não terá nenhum custo concordando em participar deste estudo, como também não haverá nenhuma vantagem financeira caso concorde em participar. Este documento tem como objetivo esclarecer todas as suas dúvidas sobre o estudo, tendo a total liberdade em concordar ou não em participar. O Sr. (a) poderá arrepender-se e

retirar seu consentimento, interrompendo sua participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a sua recusa não trará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido nesta instituição.

Os dados da pesquisa serão totalmente sigilosos e o Sr (a) não será identificado ou terá o nome divulgado em nenhum momento, incluindo publicações que venham a surgir deste estudo. O pesquisador manterá sua identidade com padrões de maior sigilo possível.

Os resultados da pesquisa e dos exames realizados estarão à sua disposição quando for finalizada. Todo o material que indique sua participação no estudo, somente será liberado com a sua autorização.

Os exames de tomografia computadorizada serão realizados no setor de Imagem do HUMAP, que dispõe de um moderno aparelho de multidetecores, possibilitando a realização de exames rápidos, com alto padrão de qualidade e detalhe de imagens. Durante os exames não haverá a necessidade da utilização do meio de contraste venoso iodado, podendo ficar totalmente despreocupado com possibilidade de ocorrência de qualquer reação adversa. Os exames fornecerão informações importantes com relação ao parênquima pulmonar e estruturas mediastinais, com atenção especial para a avaliação de existência de enfisema e da microcirculação pulmonar. Outras patologias, que porventura sejam encontradas, serão relatadas nos laudos, que ficarão à disposição dos pacientes e estes serão encaminhados, quando houver necessidade, para o acompanhamento adequado. Os exames de ecocardiografia, também não invasivos e sem contraindicações também serão realizados nesta instituição e fornecerão informações importantes sobre o funcionamento cardíaco e índices pressóricos da artéria pulmonar.

Os testes de função cardiorrespiratória e os exames de espirometria são procedimentos não invasivos, que serão realizados no Laboratório de Fisiopatologia Respiratória desta instituição. O Teste de Exercício Cardiopulmonar é considerado padrão-ouro na avaliação funcional cardiopulmonar e durante sua realização, os pacientes serão monitorados com oximetria de pulso, pressão arterial, frequência cardíaca e controle eletrocardiográfico. A espirometria, que utilizará o broncodilatador salbutamol, podendo ocorrer taquicardia, fornecerá dados importantes sobre volume corrente, volume de reserva inspiratória, volume de reserva expiratória, volume residual e respectivas capacidades respiratórias. Os exames seguirão protocolos e diretrizes internacionais. Você será acompanhado pelo pesquisador durante a realização dos exames e caso necessite será encaminhado para atendimento médico.

Assinaturas

Voluntário _____ data _____

Telefone _____ Endereço _____

Pesquisador

_____ data _____

Este termo de consentimento foi impresso em duas vias, uma delas é pertencente ao Sr (a) e a outra ficara arquivada no Laboratório de Fisiopatologia Respiratória do HUMAP.

Este termo de consentimento livre e esclarecido foi submetido para avaliação e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFMS.

Declaro, para devidos fins, que li este termo de consentimento e estou de acordo em participar deste projeto de pesquisa. Fui informado detalhadamente sobre todo o andamento e procedimentos do projeto. Declaro, ainda, que recebi uma cópia deste termo consentimento, além de me oferecerem o tempo necessário para que possa ler este termo e elucidar todas as dúvidas que surgirem.

Assinaturas

Voluntário _____ data _____

Telefone _____ Endereço _____

Pesquisador

_____ data _____

European Journal of Heart Failure
Research Letter Pulmonary Artery-to-Aorta ratio on HRCT and Aerobic
Performance in Systolic Heart Failure: The Cross-Talk between Giants
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Research Letter Pulmonary Artery-to-Aorta ratio on HRCT and Aerobic Performance in Systolic Heart Failure: The Cross-Talk between Giants
Article Type:	Research Letter
Keywords:	Heart failure; Exercise; Vascular; Pulmonary Artery; Aorta.
Corresponding Author:	PAULO de Tarso MULLER, Ph.D Universidade Federal de Mato Grosso do Sul Campo Grande, Mato Grosso do Sul BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Leandro Basso, MSc
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Leandro Basso, MSc
	Gisele Walter Barbosa, MSc
	Daniela Aleixo Fernandes, DSc
	PAULO de TARSO MULLER, Ph.D
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	BRAZIL

03th March 2020

To_ The Editor-in-Chief: European Journal of Heart Failure

Prof Marco Metra
Università degli Studi di Brescia, Italy

Ref: "Pulmonary Artery-to-Aorta ratio on HRCT and Aerobic Performance
in Systolic Heart Failure: The Cross-Talk between Giants"

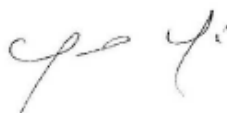
Dear Professor Metra,

Please find enclosed this *RESEARCH LETTER* for consideration of publication in the European Journal of Heart Failure.

We state that this is original work which has not been submitted elsewhere. The authors have no conflict of interest to declare.

Yours sincerely,

(on behalf of all co-authors)



Prof. Paulo T Müller

Research Letter

Pulmonary Artery-to-Aorta ratio on HRCT and Aerobic Performance in Systolic Heart Failure: The Cross-Talk between Giants

Authorship order: Leandro Basso¹ MD, Gisele Walter Barbosa FT MSc, Daniela Aleixo^{1,2} MD DSc, Paulo T. Muller MD PhD¹

¹Federal University of Mato Grosso do Sul (UFMS)/Maria Aparecida Pedrossian Hospital (HUMAP). Laboratory of Respiratory Pathophysiology (LAFIR), Campo Grande, Mato Grosso do Sul, MS, Brazil.

²Cardiosul Center, Echocardiography Unit, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, MS, Brazil.

Specific Author Contributions

Muller, PT: Study design, literature search, data collection, analysis of data, manuscript preparation and review; **Basso, L:** literature search, data collection, analysis of data, manuscript preparation and review; **Barbosa, GW:** Study design, literature search, data collection, analysis of data, manuscript review; **Aleixo, D:** Literature search, data collection, statistical approach and review. All the authors contributed to the writing and editing of the manuscript.

Research Support and grant

This study was partially supported by Federal University of Mato Grosso do Sul – UFMS – MEC-BRAZIL and Maria Aparecida Pedrossian University Hospital (HUMAP - BRAZIL).

Contact author address: P.T.Müller, DSc. Head, Laboratory of Respiratory Pathophysiology (LAFIR); Respiratory Division of University Hospital, Federal University of Mato Grosso do Sul (UFMS). Rua Filinto Müller S/N, Vila Ipiranga, CEP:79080-090, Campo Grande, Brazil. Phone: (+55-67) 33453149. FAX: (+55-67) 33453049. e-mail: paulo.muller@ufms.br.

The determinants of exercise intolerance in heart failure (HF) are multifactorial and remain still scarce the evaluation of the role of thoracic vascular imaging in this regard. In smokers, for example, a reduction in lung cross-sectional area of vessels $<5\text{mm}$ in diameter ($\%CSA<5$) was associated with a six-minute walk distance reduction.¹ In addition, the relationship between pulmonary artery and aortic diameters (PA/Ao ratio) become promising marker related to exercise capacity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.² Of note, one study showed close relationship between Ao/PA ratio and $\%CSA<5$ with hemodynamic variables regarded as crucial determinants of exercise capacity in pulmonary arterial hypertension (PAH).³ On the other hand, pulmonary vascular alterations with endothelial dysfunction would trigger other abnormalities, such as not smoking-related emphysema, by activation of apoptosis.⁴ Accordingly, emphysema-like physiological abnormalities during exercise in HF, such as dynamic hyperinflation and ventilatory constraints⁵ were not yet addressed with detailed pulmonary imaging techniques. Based on broad evidence of pulmonary venous-arterial remodeling in HF, with consequences on physiological dead-space, this study aims to explore whether thoracic vascular imaging and emphysema metrics are related to metabolic, ventilatory and circulatory adjustments during incremental exercise, seeking to expand the monitoring capabilities of HF-associated vasculopathy and its consequences on physical activity.

In this prospective exploratory study, twenty subjects with stable systolic HF were evaluated, after individualized written consent and ethical approval on our local committee (CAE number 02628218.0.0000.0021), in searching for detailed central vascular and emphysema metrics and possible significant correlation with exercise physiological measures on incremental clinical exercise testing (CPET). They were carefully managed by an experienced cardiologist. As main inclusion criteria, subjects

with clinical stability and radiologic criteria for “dry lung” were admitted, and the absence of other important diseases, especially COPD, asthma, and diabetes mellitus, and readiness to perform all proposed tests were mandatory. They were asked to perform complete spirometry, Doppler echocardiography, lung high-resolution computed tomography (HRCT) and an incremental CPET to maximal symptom-limited effort on the cycle ergometer. Lung function tests, thoracic echocardiography and CPET were recently described by our research group and the same methods were used.⁶ Briefly, transthoracic pulsed-wave Doppler-echocardiography was performed by a cardiologist-sonographer and images and parameters were collected with a standard device (Affinity 70™, Koninklijke Philips N.V., Netherlands, 2017). The measurements of the cardiac cavities and the thickness of the interventricular septum and posterior wall of the left ventricle were collected by the M and 2-dimensional mode. The tricuspid reflux velocity was obtained through continuous Doppler at the right ventricle inlet, and the pulmonary arterial systolic pressure was calculated with the addition of 10 mmHg of pressure in the right atrium.⁶ For CPET, the load on a cycle ergometer was set at 2-min unloading, followed by an increment by 10-20 watts each 2-min up to the maximal effort. Subjects were closely monitored for heart rhythm (Cardiosoft™, EUA, 2011), and oxygen uptake ($\dot{V}O_2$), carbon dioxide output ($\dot{V}CO_2$) and minute ventilation ($\dot{V}_E$) were measured breath-by-breath with a calibrated system (Vmax 229™, Yorba Linda, EUA, CA, 2014). The lung HRCT was performed with an Aquilion-64 device (Toshiba®, Japan, 2015) and three cross-sectional areas from apical-to-basal lobes were evaluated for quantification of total vessel area with diameter <5mm, between 5-10mm and <10mm, according previously described technique.⁷ Briefly, CSA was derived from three plain CT axial slices: 1 cm above the upper margin of the aortic arch, 1 cm below the carina and 1 cm below the right inferior pulmonary vein (ImageJ software, National Institutes of Health,

Bethesda, MD, USA). In addition, following recommended methods, pulmonary artery-to-aorta ratio, dominant right pulmonary vein diameter and low attenuation area (LAA, % emphysema) were measured.^{3,8} Based in previous study³ and assuming a statistically significant coefficient of correlation >0.600 , twenty subjects were predicted as a minimum suitable sample size to achieve study power = 0.8 with an $\alpha = 0.05$. Study sample normality distribution was assessed by Shapiro-Wilks method and Pearson product-moment or Spearman rho coefficients were calculated where appropriate.

Among the twenty evaluated subjects, there was a predominance of male gender and NYHA II clinical condition (75% for both). Detailed baseline clinico-demographic, lung function, echocardiographic, HRCT metrics and exercise data are depicted in Table 1. Only three subjects presented estimated pulmonary arterial systolic pressure >35 mmHg by standard echocardiography. There was a significant inverse correlation between PA/Ao ratio with $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ (% predicted, $r = -0.652$, $p = 0.001$, Figure 1A) and Power (W_{peak} % predicted, $r = -0.635$, $p = 0.003$, Figure 1B), respectively. All further correlation among HRCT thoracic vascular diameter data and the selected peak exercise values were not statistically significant, including microvascular and emphysema analysis ($p > 0.05$ for all). In addition, carefully HRCT examination doesn't uncover aortic or pulmonary aneurism.

This study was not designed to specifically diagnosis PAH in HF. However, the moderate-to-strong correlation of PA/Ao ratio and aerobic performance could uncover other chronic mechanisms beyond resting PAH detectable with echocardiography, as changes in pulmonary arterial distensibility and redistribution of blood flow from peripheral capillary loss or arterial constriction.⁸ Thus, despite absense of overall important baseline PAH by echocardiography in this study, subclinical resting increased pulmonary arterial vascular resistance (PAVR) could hypothetically trigger increased

exercise PAH, leading to lower aerobic performance during cycle ergometry. Accordingly, and based on the high predictive value of AP/Ao ratio in diagnosing rest HAP,⁹ the value of AP/Ao ratio in the prediction of exercise performance in HF should be broadly addressed in the future. Additionally, despite experimental studies showing low-grade not smoking-related emphysema in HF,⁴ our data do not support important degree of emphysema in HF. Recent studies have pointed out to abnormal dead-space ventilation associated with low-grade ventilatory constraints.⁵ Thus, probably the effects of low-grade emphysema are not important determinants of exercise capacity in HFrEF. In conclusion, this exploratory study suggests that the PA/Ao ratio could be an important determinant of exercise capacity in HFrEF, but microvascular and emphysema scores need additional evaluation regards their predictive capacity for aerobic performance in stable individuals with HF.

Acknowledgments

The authors would like to thank Dr. Délcio Gonçalves da Silva (MD) for his kindly assistance through the recruitment of subjects.

Data availability statement

The data are available upon request.

Funding

This research did not receive any specific grant in the public, commercial, or not-for-profit sectors, but was partially supported by Federal University of Mato Grosso do Sul – UFMS – MEC- BRAZIL and Maria Aparecida Pedrossian University Hospital (HUMAP - BRAZIL).

References

1. Estépar RS, Kinney GL, Black-Shinn JL, et al. Computed tomographic measures of pulmonary vascular morphology in smokers and their clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;**188**(2):231-239.

2. Chung KS, Kim YS, Kim SK, et al. Functional and Prognostic Implications of the Main Pulmonary Artery Diameter to Aorta Diameter Ratio from Chest Computed Tomography in Korean COPD Patients. *Plos One*. 2016; **11**(5), e0154584.
3. Shimizu K, Tsujino I, Sato T, et al. Performance of computed tomography-derived pulmonary vasculature metrics in the diagnosis and haemodynamic assessment of pulmonary arterial hypertension. *Eur J Radiol*. 2017;**96**:31-38.
4. Giordano RJ, Lahdenranta J, Zhen L, et al. Targeted induction of lung endothelial cell apoptosis causes emphysema-like changes in the mouse. *J Biol Chem*. 2008;**283**(43):29447-29460.
5. Smith JR, Olson TP. Ventilatory constraints influence physiological dead space in heart failure. *Exp Physiol*. 2019;**104**(1):70-80.
6. Muller PT, Utida KAM, Augusto TRL, et al. Left ventricular diastolic dysfunction and exertional ventilatory inefficiency in COPD. *Respir Med*. 2018;**145**:101-109.
7. Saruya S, Yamashiro T, Matsuoka S, Matsushita S, Yagihashi K, Nakajima Y. Decrease in Small Pulmonary Vessels on Chest Computed Tomography in Light Smokers Without COPD: An Early Change, but Correlated with Smoking Index. *Lung*. 2017;**195**(2):179-184.
8. Iyer AS, Wells JM, Vishin S, et al. CT Scan-Measured Pulmonary Artery to Aorta Ratio and Echocardiography for Detecting Pulmonary Hypertension in Severe COPD. *Chest*. 2014; **145**(4):824–832
9. Shen Y, Wan C, Tian P., et al. CT-Base Pulmonary Artery Measurement in the Detection of Pulmonary Hypertension. *Medicine*. 2014; **93**(27) e256.

Tables and Figures

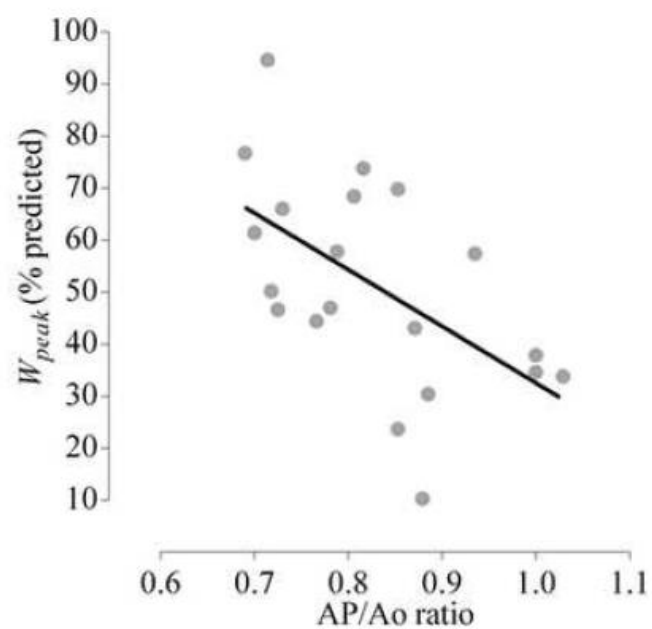
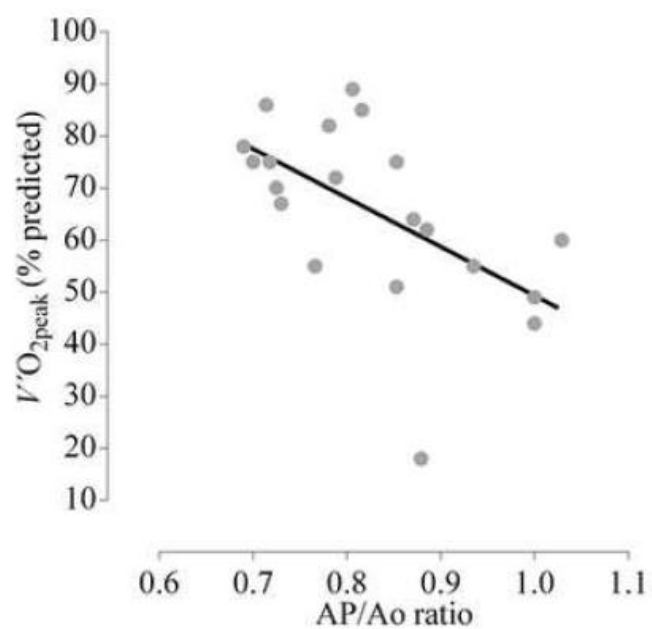
Table 1 Baseline clinical characteristics, lung function, cardiopulmonary exercise testing, echocardiography and HRCT data. N=20.

Figure 1 Scatter plots representing the correlations between $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ % predicted (A) and W_{peak} % predicted (B) with Pulmonary Artery-to-Aorta ratio (PA/Ao) from HRCT for 20 subjects with stable HFrEF.

Table 1 Baseline clinical characteristics, lung function, cardiopulmonary exercise testing, echocardiography and HRCT data. N=20.

Variables	Values
Clinical data	
Age, yrs	58±9
Gender M/F, (%)	65/35
BMI, kg/m ²	28±5
Smoking c/ex/n, (%)	20/40/40
NYHA I/II/III/IV, (%)	15/75/10/0
SAP, mmHg	128±20
DM, Y/N (%)	50/50
Hb, g/dL	13±1,4
MI, Y/N (%)	70/30
Valvulopathy, Y/N (%)	5/95
Rx, "dry lung" index	0,1±0,1
ACEI, (%)	65
Beta-blockers, (%)	90
Aldosterone antagonist, (%)	55
Lung Function	
DLco, % pred corr	65±13
FEV ₁ , (post), % pred	82±15
FVC, (post), % pred	84±14
VEF ₁ /CVF (pós), %	78±6
Cardiopulmonary exercise Test	
$\dot{V}O_{2peak}$, L/min	1,1±0,3
$\dot{V}O_{2peak}$, mL/kg/min	14,2±4,5
$\dot{V}O_{2peak}$, % pred	66±17
W _{peak} , Watts	63±27
W, % pred	51±20
$\dot{V}E_{peak}$, L	43±14
O ₂ -pulse _{peak} , mL/beat	9,8±2,7
VE/VCO _{2peak}	35±5
VE/VCO ₂ slope	33±6
Echocardiography	
EF, %	39±12
PSAP, mmHg	38±10
SDT, mm	1±0,2
PWST, mm	1±0,2
LVM, g	270±108
Thoracic HRCT	
%CSA<5, mm ²	0,6±0,3
%CSA5-10, mm ²	0,1±0,1
%CSA<10, mm ²	0,7±0,3
AP/Ao, cm	0,8±0,1
RPV, cm	1,4±0,3
LAA<950, UH	2,1±4,6

BMI: body mass index; DM: diabetes mellitus; Smoking c/ex/n (current smoker /never smoker); Hb: hemoglobin; SAP: systolic blood pressure; Rx "dry lung" index (normal<0,5); MI: myocardial infarction; NYHA: New York Heart Association; ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors; FEV₁: forced expired volume in the first second; FVC: forced vital capacity; $\dot{V}O_2$: oxygen uptake; EF: ejection fraction; PSAP: pulmonary artery systolic pressure; LVST: diastolic septum thickness; LVPWST: left ventricular thickness of the posterior wall; LVM: left ventricular mass; CSA: cross sectional area; APSA: pulmonary-to-aorta ratio; RVP: right inferior pulmonary vein; LAA: low pulmonary attenuation; HRCT: high resolution computed tomography.





UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: HIPOATENUAÇÃO AÉREA E MICROCIRCULAÇÃO PULMONAR EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E TABAGISTAS: CORRELAÇÃO COM VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS DO EXERCÍCIO

Pesquisador: LEANDRO BASSO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 02628218.0.0000.0021

Instituição Proponente: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.096.664

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo transversal (observacional) e prospectivo, realizado em humanos, por julgamento e sequência de admissão no estudo.

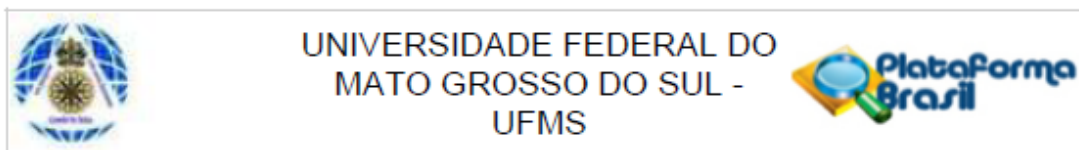
Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral: Identificar as alterações de microcirculação e hipoatenuação aérea pulmonar em pacientes com insuficiência cardíaca e tabagistas, através de exames de imagens e testes de função cardiorrespiratória e sua correlação com variáveis fisiológicas do exercício.

Objetivos específicos:

- Identificar a redução em número e área de secção transversa dos vasos de pequeno calibre pulmonares, através da tomografia computadorizada e do processamento das imagens em software específico.- Quantificar e caracterizar a área hipoatenuação aérea pulmonar no grupo de pacientes tabagistas em relação ao grupo controle.- Demonstrar se os parâmetros de ventilação excessiva no exercício estão relacionados com a redução do número e área de secção transversa dos pequenos vasos pulmonares, como também com a maior área de hipoatenuação aérea pulmonar.- Mensurar o diâmetro do tronco da artéria pulmonar e sua correlação com a baixa atenuação pulmonar.

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande
Bairro: Caixa Postal 549 **CEP:** 79.070-110
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 3.096.664

/ Brochura Investigador	projetodetalhado.pdf	14:07:28	LEANDRO BASSO	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1242899.pdf	05/11/2018 21:57:00		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	05/11/2018 21:53:19	LEANDRO BASSO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo.pdf	05/11/2018 21:50:41	LEANDRO BASSO	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostro.pdf	05/11/2018 21:42:23	LEANDRO BASSO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPO GRANDE, 19 de Dezembro de 2018

Assinado por:
Edilson José Zafalon
(Coordenador(a))