

Bases Fisiopatológicas da Hipertensão Pulmonar na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada e Implicações no Manejo

Pathophysiological Bases of Pulmonary Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Implications for Management

Aguinaldo F. Freitas Jr.,¹ Daniela do Carmo Rassi Frota,¹ Salvador Rassi¹

Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás,¹ Goiânia, GO – Brasil

A hipertensão pulmonar (HP) associada a doenças do coração esquerdo é classificada como do grupo 2 e abrange tanto a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) como a com fração de ejeção preservada (ICFEP).¹ Em ambas, o desenvolvimento de HP está associado à evolução clínica desfavorável na história natural da doença e o conhecimento de sua fisiopatologia ainda é incerto, o que pode ter implicações práticas desde o diagnóstico até o tratamento da insuficiência cardíaca.^{2,3}

Prevalência, definição e diagnóstico

A prevalência de HP nos pacientes com ICFEP é amplamente heterogênea, com frequências variando de 36% a 81%,⁴ e isso decorre dos meios diagnósticos utilizados, do tempo de progressão da doença de base,³ bem como dos diferentes pontos de corte de fração de ejeção utilizados na definição da ICFEP. Por exemplo, em uma subanálise do estudo PARAGON, a prevalência de HP em pacientes com ICFEP foi de 31%.⁵ Além do mais, os diferentes fenótipos de ICFEP podem-se apresentar com menor ou maior grau de HP, a depender do aumento da resistência vascular pulmonar, da pressão do átrio direito e concomitância de doença renal crônica associada.⁶

A HP do grupo 2 é definida como uma pressão arterial pulmonar média > 20 mmHg e pressão capilar pulmonar > 15mmHg. O cateterismo cardíaco direito é a ferramenta considerada padrão-ouro para a correta medida das pressões pulmonares, além de ser valiosa na avaliação da resposta hemodinâmica ao esforço físico, informação importante na diferenciação entre a HP do grupo 2 e outras etiologias.¹

No entanto, na prática clínica o exame de maior utilidade no diagnóstico da HP, independente da fração de ejeção, é o ecodopplercardiograma. Apesar de ser examinador dependente e sensível a variações posturais

e de volemia, a estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar ao ecodoppler serve tanto como parâmetro diagnóstico de ICFEP como de prognóstico na estimativa do grau de HP.

Disfunção ventricular esquerda

A primeira alteração fisiopatológica que se observa na ICFEP é o comprometimento do relaxamento e enchimento ventricular esquerdo com consequente aumento da pressão atrial esquerda e transmissão retrógrada dessa elevação para o sistema pulmonar, caracterizando, em um primeiro momento, uma hipertensão venocapilar pulmonar.⁷

A hipertrofia e disfunção diastólica, comuns na hipertensão e obesidade, têm seu papel na alteração do relaxamento do ventrículo esquerdo. Porém, as múltiplas comorbidades comuns em pacientes com ICFEP, também, exercem efeitos negativos sobre o miocárdio, estimulando o estresse oxidativo e as vias hipertróficas.⁸

Paulus e Tschope⁹ propuseram hipótese unificadora para centralizar o papel das vias pró-inflamatórias no aumento da proliferação do colágeno de miócitos e no impacto sobre a elasticidade. Nela, a alta rigidez da parede miocárdica seria sustentada pelo aumento da fosforilação da proteína titina, super expressão da sinalização do fator de crescimento β , expressão reduzida de elastases, alto estresse oxidativo mitocondrial e alterações epigenéticas que prejudicam definitivamente a homeostase celular.

Remodelamento e disfunção atrial esquerda

A alteração de relaxamento do ventrículo esquerdo é seguida da sobrecarga de volume e pressão no átrio esquerdo. Esse, por sinal, muito sensível a essas elevações, inicia um processo de remodelamento e disfunção, papel determinante na elevação das pressões pulmonares.^{7,10}

O átrio esquerdo torna-se mais rígido precocemente e dilata-se lentamente, substrato peculiar na indução de fibrilação atrial. Além do mais, a coexistência de outras comorbidades e das vias inflamatórias descritas corroboram para o remodelamento e disfunção atrial e contribuem, também, na indução da fibrilação atrial, fenótipo que está associado à regurgitação mitral e maior elevação da resistência vascular pulmonar nos pacientes com ICFEP.^{10,11}

Qualquer elevação da pressão atrial esquerda influi diretamente na hemodinâmica pulmonar e exacerba os sintomas.⁷ Apesar de os estudos sobre a circulação

Palavras-chave

Hipertensão Pulmonar; Insuficiência Cardíaca; ICFEP

Correspondência: Aguinaldo F. Freitas Jr. •

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás – Primeira avenida, 545, Setor Leste Universitário. CEP 74605-020, Serviço de Cardiologia, Goiânia, GO – Brasil

E-mail: afreitasjr@msn.com

Artigo recebido em 12/09/2022, revisado em 24/09/2022, aceito em 24/09/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220061>

pulmonar em humanos serem escassos, alguns dados permitiram desvendar que os efeitos crônicos do aumento da pressão do átrio esquerdo sobre a vasculatura pulmonar podem representar diferentes fenótipos de acordo com o nível de elevação da pressão no átrio esquerdo.

Remodelamento venocapilar e arterial pulmonar

A elevação sustentada da pressão do átrio esquerdo transmite-se retrogradamente para as veias pulmonares as quais sofrem processo de remodelamento que consiste no estreitamento luminal pelo aumento do espessamento neointimal e hipertrofia medial.¹¹ Alguns estudos mostraram correlação direta entre a pressão sistólica da artéria pulmonar e o espessamento neointimal, mas ainda não se sabe o gatilho necessário para essa disfunção endotelial, ou seja, em qual estágio ou grau de elevação da pressão do átrio esquerdo teríamos o gatilho necessário para as alterações vasculares.¹²

A manutenção da pressão elevada sobre o sistema venocapilar pulmonar causa insuficiência dos capilares e arteríolas pulmonares, com barotrauma que rompe a camada endotelial e promove inchaço de fluidos e proteínas no interstício. Esse edema desencadeia uma cascata de marcadores moleculares e inflamatórios que inibem a atividade do óxido nítrico e aumentam a expressão da endotelina, levando à oclusão luminal e ao espessamento dos septos alveolares. A progressão dessa cascata leva a um remodelamento do sistema arteriolar pulmonar e à redução da difusão gasosa pela membrana alveolar, o que compõe, em um segundo tempo, o padrão arterial da HP associada à ICFEp.^{7,12,13}

O comprometimento da função ventricular direita, na ICFEp, ocorre de duas maneiras: 1 – a elevação mantida das pressões pulmonares promove hipertrofia, dilatação, insuficiência tricúspide funcional e disfunção do ventrículo direito; 2 – a disfunção diastólica do ventrículo direito e o aumento da rigidez ocorrem antes da disfunção sistólica, com progressão mais lenta para dilatação e deterioração funcional.

Tratamento

Não há tratamento específico para a HP do grupo 2 e o uso de vasodilatadores pulmonares está contraindicado.

Referências

1. Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801897. doi: 10.1183/13993003.01897-2018.
2. Guazzi M. Pulmonary Hypertension in Heart Failure Preserved Ejection Fraction: Prevalence, Pathophysiology, and Clinical Perspectives. *Circ Heart Fail*. 2014;7(2):367-77. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000823.
3. Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Circulation*. 2012;126(8):975-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.085761.
4. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Community-Based Study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(13):1119-26. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.051.
5. Shah AM, Cikes M, Prasad N, Li G, Getchevski S, Claggett B, et al. Echocardiographic Features of Patients with Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(23):2858-73. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.063.
6. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, Burke MA, Yancy CW, Gheorghide M, et al. Phenomapping for Novel Classification of Heart Failure with Preserved

Alguns experimentos tentaram, sem sucesso, testar terapia apropriada para hipertensão arterial pulmonar nos pacientes com doenças do ventrículo esquerdo, mas talvez tenham esbarrado nas diferenças fenotípicas dos pacientes com ICFEp.

Acredita-se que a variabilidade dos fenótipos hemodinâmicos na ICFEp (hipertensão pré-capilar isolada ou pré- e pós-capilar associada) possam interferir nos resultados negativos no que tange ao uso de vasodilatadores para a HP do grupo 2.

Conclusão

A HP na ICFEp tem mecanismos fisiopatológicos semelhantes e, também, diferentes do da HP na ICFeR. Em ambas as situações, o prognóstico dos pacientes e a evolução natural da doença está comprometida e não há tratamento específico para essa comorbidade, além do tratamento padrão já amplamente conhecido para a doença de base, a insuficiência cardíaca.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Freitas Jr. AF, Frota DCR, Rassi S; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Freitas Jr. AF.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

- Ejection Fraction. *Circulation*. 2015;131(3):269-79. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010637.
7. Guazzi M, Ghio S, Adir Y. Pulmonary Hypertension in HFpEF and HFrEF: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(9):1102-11. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.069.
 8. Hieda M, Sarma S, Hearon CM Jr, Dias KA, Martinez J, Samels M, et al. Increased Myocardial Stiffness in Patients with High-Risk Left Ventricular Hypertrophy: The Hallmark of Stage-B Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2020;141(2):115-23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040332.
 9. Paulus WJ, Tschöpe C. A Novel Paradigm for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
 10. Zakeri R, Moulay G, Chai Q, Ogut O, Hussain S, Takahama H, et al. Left Atrial Remodeling and Atrioventricular Coupling in a Canine Model of Early Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2016;9(10):e003238. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.003238.
 11. Packer M, Lam CSP, Lund LH, Redfield MM. Interdependence of Atrial Fibrillation and Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction Reflects a Common Underlying Atrial and Ventricular Myopathy. *Circulation*. 2020;141(1):4-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042996.
 12. Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, Konik EA, DuBrock HM, Borlaug BA, et al. Global Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Hypertension Associated with Heart Failure and Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;137(17):1796-1810. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031608.
 13. Assad TR, Hemnes AR, Larkin EK, Glazer AM, Xu M, Wells QS, et al. Clinical and Biological Insights Into Combined Post- and Pre-Capillary Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(23):2525-36. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.942.

