Karina Dela Coleta

***ESTUDO DA REMODELAÇÃO CARDÍACA EM
PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR
OBSTRUTIVA CRÔNICA***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP – para obtenção do título de Doutor

Orientadora: Profa Adjunta Irma de Godoy

Co-orientador: Prof Assistente Dr Katashi Okoshi

Botucatu
2010

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus

Coleta, Karina Dela.

Estudo da remodelação cardíaca em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica / Karina Dela Coleta. – Botucatu, 2010.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2010

Orientadora: Irma de Godoy
Co-orientador: Katashi Okoshi
Assunto CAPES: 40102130

1. Doenças obstrutiva pulmonar 3. Coração - Doenças 3. Remodelação ventricular

Palavras-chave: DPOC; Ecocardiograma; Função ventricular; Remodelação cardíaca; Ventrículo esquerdo

Dedicatória

À minha mãe e ao meu marido

Vocês são a razão da minha alegria.

É o amor de vocês que me fortalece!

Agradecimentos

À minha mãe *Silvia* e ao meu pai *Elio*, pelo carinho e amor irrestrito e incondicional. Pais perfeitos, amorosos, protetores e companheiros. Pai, a saudade aumenta a cada dia, assim como o meu amor por você! Mãe, obrigada por me transmitir todos os dias seu amor, apoio, carinho e sua alegria! Tenho muito orgulho por ser sua filha. Amo vocês!

Ao meu marido *Wlamyr*. O seu apoio e incentivo foram essenciais para a viabilização deste trabalho. Obrigada pela compreensão e por me ajudar a concretizar os meus desejos. Você é muito especial pra mim, é o meu amor, meu companheiro, meu amigo ... meu melhor amigo! Sou muito feliz ao seu lado. Eu te amo muito!

A toda minha família, especialmente ao meu irmão *Marcelo*, minha sobrinha *Pamela*, minhas tias *Lelita* e *Terezinha* e minha avó *Nenê*.

À doutora *Beatriz*, pela atenção, carinho e contribuição em todas as etapas deste trabalho, sempre com valiosas sugestões.

À doutora *Suzana*, pela ajuda com a análise estatística, avaliação clínica dos pacientes e pelas sugestões na finalização deste trabalho.

À minha amiga *Daniela*, que desempenhou seu trabalho no Serviço de Oxigenoterapia com responsabilidade e competência e se tornou uma grande amiga.

À enfermeira *Eva*, que marcou sua passagem no Serviço de Oxigenoterapia pela dedicação e carinho com os pacientes.

Aos verdadeiros amigos de longa data e aos novos conquistados na pós-graduação, em especial, *Ilda*, *Rosana*, *Renata*, *Renatinha*, *Laura*, *Cristiane*, *Mariane* e *Thiago*.

Às funcionárias do Laboratório de Função Pulmonar, principalmente à Iurdinha e Lúcia, pela realização das provas de função pulmonar e pela atenção com os pacientes.

Aos pneumologistas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, pelas avaliações clínicas dos pacientes.

Aos funcionários do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu: Alexandre, Ana Mengue, Bruno, Elisângela, Laura, Marcel, Mário e Renato.

Aos funcionários do Setor de Eletrocardiograma do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu: Sibele, Rodrigo, Dirce e Samira.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu: Janete, Lilian, Nathanael e Regina.

À UNESP e à CAPES, pelo suporte financeiro parcial.

A todos os indivíduos envolvidos nessa pesquisa.

Agradecimento Especial

Dra Irma de Godoy

Obrigada pela confiança depositada em mim, pela compreensão e pelo carinho nos momentos mais difíceis. Sua sabedoria, honestidade, dedicação e competência são estímulos para todos e grande orgulho para mim.

Dr Katashi Okoshi

Obrigada pela paciência, dedicação, atenção a cada detalhe e pelos ensinamentos transmitidos, de maneira incansável, ao longo desta jornada. Sua competência foi fundamental para esta pesquisa.

Aos meus orientadores, toda a minha admiração e meu respeito!

Lista de Abreviaturas

Resumo

Abstract

Introdução	01
Objetivo	12
Indivíduos e Métodos	14
Indivíduos	15
Métodos	16
Análise Estatística	23
Resultados	24
Discussão	51
Conclusões	60
Referências	62
Anexos	70

A	- Velocidade diastólica máxima transvalvar atrioventricular durante a fase de contração atrial
AE	- Átrio esquerdo
Am	- Velocidade máxima de deslocamento do anel mitral decorrente da contração atrial avaliada por Doppler tissular
AO	- Aorta
At	- Velocidade máxima de deslocamento do anel tricuspídeo decorrente da contração atrial avaliada por Doppler tissular
AP-Tac	- Tempo de aceleração do fluxo sistólico na artéria pulmonar
AP-Tej	- Tempo de ejeção do fluxo sistólico na artéria pulmonar
AP-Vmax	- Pico de velocidade máxima do fluxo sistólico na artéria pulmonar
CVF	- Capacidade vital forçada
DAC	- Doença arterial coronariana
DC	- Débito cardíaco
DD S-AT	- Distância diastólica do anel tricuspídeo ao septo interventricular
DDVD	- Diâmetro diastólico do ventrículo direito
DDVE	- Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DPOC	- Doença pulmonar obstrutiva crônica
DSVE	- Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
EDPPVE	- Espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo
EDSIV	- Espessura diastólica do septo interventricular
E	- Onda de velocidade diastólica máxima transvalvar atrioventricular durante a fase de enchimento rápido
Em	- Velocidade máxima de deslocamento do anel mitral no início da diástole avaliada por Doppler tisular

ERVE	- Espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo
ESAT	- Excursão sistólica do anel tricuspídeo
ESF	- Estresse sistólico final
ESPPVE	- Espessura sistólica da parede posterior do ventrículo esquerdo
ESSIV	- Espessura sistólica do septo interventricular
Et	- Velocidade máxima de deslocamento do anel tricuspídeo no início da diástole avaliada por Doppler tissular
FC	- Frequência cardíaca
FE	- Fração de ejeção
Hb	- Hemoglobina
IC	- Índice cardíaco
IMC	- Índice de massa do corpo
IMVE	- Índice de massa ventricular esquerda
IVAE	- Índice de volume atrial esquerdo
MVE	- Massa ventricular esquerda
ODP	- Oxigenoterapia domiciliar prolongada
PaCO ₂	- Pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial
PAD	- Pressão arterial diastólica
PAM	- Pressão arterial média
PaO ₂	- Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PAP	- Pressão arterial pulmonar
PAS	- Pressão arterial sistólica
PP	- Pressão de pulso
SaO ₂	- Saturação arterial de oxigênio
SC	- Superfície corpórea
Sm	- Velocidade máxima de deslocamento sistólico do anel mitral avaliada por Doppler tissular

SpO ₂	- Oximetria de pulso
St	- Velocidade sistólica do anel tricuspídeo ao Doppler tissular
TDE	- Tempo de desaceleração da onda E
TRIV	- Tempo de relaxamento isovolumétrico
VAE	- Volume atrial esquerdo
VD	- Ventrículo direito
VDF	- Volume diastólico final
VE	- Ventrículo esquerdo
VSF	- Volume sistólico final
VEF ₁	- Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VS	- Volume sistólico
% Δ area	- Fração de variação de área do ventrículo direito
%ΔD	- Porcentagem de encurtamento endocárdico

Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) apresentam risco elevado para eventos cardiovasculares. Entretanto, existem poucos estudos sobre a função do ventrículo esquerdo (VE) nesses pacientes e os resultados são controversos. Os objetivos deste estudo foram: analisar a estrutura e função do ventrículo direito (VD) e câmaras cardíacas esquerdas, por meio de Dopplerecografiografia, em pacientes com DPOC e avaliar a associação entre as variáveis ecocardiográficas e as variáveis clínicas relevantes. Foram avaliados 45 pacientes com DPOC (idade: $65,8 \pm 10,6$ anos, 64% homens): 17 pacientes com DPOC leve a moderada (grau I e II) provenientes do Serviço de Pneumologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) e 28 pacientes com DPOC muito grave (grau IV) acompanhados no Ambulatório de Oxigenoterapia da FMB. Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de DPOC, estabilidade clínica e, para os pacientes com DPOC IV, uso de oxigênio domiciliar por período mínimo de três meses. Para o grupo controle foram selecionados 15 indivíduos saudáveis (idade: $64,3 \pm 10,1$, 47% homens). Os critérios de exclusão foram: imagem ecocardiográfica inadequada, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença coronariana, valvopatias, arritmias, patologias respiratórias associadas ou outras patologias cardíacas. Espirometria pré e pós-broncodilatador e oximetria de pulso foram realizadas por todos os sujeitos da pesquisa e gasometria arterial somente para os pacientes com DPOC. O diâmetro diastólico do VE indexado para superfície corpórea (DDVE/SC) foi maior nos pacientes com DPOC em comparação ao grupo controle [28,4 (25,7 – 31,1) *versus* 25,8 (24,9 – 26,7), $p=0,035$]. O DDVE/SC mostrou associação negativa com os níveis de hemoglobina e associação positiva com a gravidade da doença. Os pacientes com DPOC apresentaram menor fração de ejeção do VE em comparação aos

indivíduos controles [0,69 (0,66 – 0,74) *versus* 0,74 (0,71 – 0,76), $p=0,041$]. Os fatores de risco para disfunção sistólica de VE não foram identificados neste estudo. Aumento das dimensões e disfunção, tanto sistólica como diastólica, do VD foram encontradas nos pacientes com DPOC em comparação ao grupo controle. Portanto, os pacientes com DPOC avaliados neste estudo apresentam: aumento das dimensões do VE, que está associado aos baixos níveis de hemoglobina e à gravidade da doença; disfunção sistólica do VE; e alterações estruturais e funcionais do VD.

Palavras-chave: DPOC, ecocardiograma, remodelação cardíaca, função ventricular, ventrículo esquerdo.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a strong risk factor for cardiovascular events. However, the status of left ventricle (LV) has been less studied and the results are controversial. The objectives were: to analyse the right ventricle (RV) and the left heart chambers structure and function in COPD patients by echocardiogram, and to analyse the association between echocardiographic variables and the relevant clinical variables. Forty-five COPD patients (age: $65,8 \pm 10,6$ years; 64% male) were evaluated: 17 mild to moderate COPD patients (grade I and II) and 28 very severe COPD patients (grade IV). The inclusion criteria were: COPD diagnosis, clinical stability and home oxygen therapy for at least three months (very severe COPD). The control group consisted of 15 healthy subjects (age: $64,3 \pm 10,1$ years; 47% male). Exclusion criteria were: poor quality echocardiographic image, history of systemic hypertension, diabetes mellitus, coronary artery disease, valvular heart disease, arrhythmias, associated lung diseases or other heart diseases. Pre and post-bronchodilator spirometry and pulse oximetry were performed in all subjects and arterial gasometry was performed in COPD patients only. LV end-diastolic diameter indexed for body surface area (LVEDD/BSA) was higher in COPD patients compared to control subjects [28.4 (25.7 – 31.1) versus 25.8 (24.9 – 26.7), $p=0.035$]. LVEDD/BSA showed negative association with hemoglobin levels and positive association with the severity of the disease. LV ejection fraction was significantly decreased in COPD patients compared to control group [0.69 (0.66 – 0.74) versus 0.74 (0.71 – 0.76), $p=0.041$]. The risk factors for LV systolic dysfunction were not identified in this study. RV enlargement and systolic and diastolic dysfunction were observed in COPD patients when compared to control subjects. Therefore, COPD patients showed: LV enlargement, which was associated with lower hemoglobin levels and

severity of the disease; LV systolic dysfunction; and alterations in the RV dimension and function.

Key-words: COPD, echocardiogram, cardiac remodeling, ventricular function, left ventricle.

Introdução

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença respiratória prevenível e tratável, caracterizada por obstrução crônica ao fluxo aéreo que não é totalmente reversível. A obstrução é progressiva e está relacionada a resposta inflamatória anormal dos pulmões a agentes nocivos, principalmente o tabagismo (GOLD, 2006).

A existência de obstrução ou redução ao fluxo aéreo é definida, na espirometria após o uso de broncodilatador, pela presença da razão entre volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e a capacidade vital forçada (CVF) abaixo de 0,70. A gravidade da doença é definida pelo valor percentual do VEF_1 em relação ao previsto (Quadro 1) (Jardim et al., 2004; GOLD, 2006).

Quadro 1. Classificação espirométrica da gravidade da DPOC baseada no valor percentual do VEF_1 pós-broncodilatador (GOLD, 2006).

Gravidade	Denominação	Características
I	Leve	$VEF_1/CVF < 0,70$ $VEF_1 \geq 80\%$
II	Moderada	$VEF_1/CVF < 0,70$ $50\% \leq VEF_1 < 80\%$
III	Grave	$VEF_1/CVF < 0,70$ $30\% \leq VEF_1 < 50\%$
IV	Muito grave	$VEF_1/CVF < 0,70$ $VEF_1 < 30\%$ e/ou insuficiência respiratória crônica

VEF_1 : volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada.

DPOC é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo e resulta em altos custos econômicos e sociais. A prevalência e morbidade descritas subestimam o impacto geral da DPOC porque a doença geralmente é sub-diagnosticada ou diagnosticada na fase avançada. Estudos mostram que aproximadamente 10% da população adulta na Europa, 13,9% nos Estados Unidos da América e 15,8% no Brasil têm DPOC e entre 0,2 e 1,4% apresentam a fase grave da doença (ERS, 2003; Menezes et al., 2005; Mannino & Braman, 2007).

No Brasil, a DPOC é a principal causa de mortalidade devida a doenças respiratórias em adultos (DATASUS). Estudo recente, realizado na região metropolitana da cidade de São Paulo, mostrou prevalência de 15,8% em adultos com idade ≥ 40 anos, usando o critério de relação fixa do $VEF_1/CVF < 0,70$ (Menezes et al., 2005).

DPOC acomete primariamente os pulmões, mas está associada com manifestações sistêmicas importantes, principalmente nos pacientes com doença avançada. Caquexia é comumente observada em pacientes com DPOC grave, podendo existir perda de massa muscular esquelética devido a apoptose e/ou desuso da musculatura. Pacientes com DPOC também têm maior probabilidade de apresentar osteoporose, depressão e anemia crônica. Concentrações altas de mediadores inflamatórios podem participar da fisiopatologia do desenvolvimento dos efeitos sistêmicos, inclusive do aumento do risco de doenças cardiovasculares (GOLD, 2006; Barnes & Celli, 2009).

Evidências epidemiológicas mostram que pacientes com DPOC têm risco de eventos cardiovasculares, incluindo morte, duas a três vezes maior mesmo após ajuste para os fatores de risco tradicionais como os valores séricos

de colesterol total e a presença de hipertensão arterial sistêmica, obesidade e tabagismo (Anthonisen et al., 2005; Sin & Man, 2005; Curkendall et al., 2006). Nos pacientes com DPOC leve/moderada, o aumento da gravidade da obstrução das vias aéreas, avaliada por meio de diminuição de 10% nos valores do VEF₁, aumenta o risco de mortalidade cardiovascular em 28% e a ocorrência de eventos cardíacos não fatais em 20% (Sin & Man, 2005). Adicionalmente, estudos mostram que pacientes com DPOC leve apresentam maior risco de morrer devido a doença coronariana do que devido a insuficiência respiratória. Mesmo em pacientes com DPOC grave as principais causas de óbito são cardiovasculares e menos que 25% morrem devido à insuficiência respiratória (Anthonisen et al., 2005; Sin & Man, 2005; Curkendall et al., 2006).

Em pacientes com DPOC, a hipertensão pulmonar é uma complicação comum da doença grave e está relacionada com pior evolução clínica e menor sobrevida. Nesses pacientes, a hipertensão pulmonar tende a ser leve a moderada e progride lentamente. Entretanto, aumentos transitórios da pressão arterial pulmonar podem ocorrer durante exercícios, sono e exacerbações da doença (Vonk Noordegraaf et al., 1997; Higham et al., 2001; Hida et al., 2002; Barbera et al., 2003).

A fase avançada da DPOC cursa com insuficiência respiratória crônica e hipoxemia (SPPT, 2000). A hipoxemia crônica induz ao remodelamento da árvore vascular pulmonar, o que desencadeia aumento na resistência vascular pulmonar e favorece a instalação de hipertensão pulmonar com subsequente insuficiência cardíaca direita (*cor pulmonale*) (Bates et al., 1998; Machado et al., 1999; Weitzenblum, 2003).

Mitchell & Filley (1964) verificaram que 40% dos portadores de DPOC apresentavam insuficiência cardíaca direita e que esta era a causa mais comum de morte dos pacientes. Em 1966, Renzetti et al. relacionaram a expectativa de vida de 487 homens com DPOC à função pulmonar e às alterações das trocas gasosas. O pior prognóstico foi encontrado no grupo com *cor pulmonale* (73% de mortalidade em quatro anos).

Vários estudos mostram as alterações da função ventricular direita em pacientes com DPOC (Palevsky & Fishman, 1990; Schulman & Matthay, 1992; Ota & Pereira, 1998; Vizza et al., 1998; Higham et al., 2001; Hida et al., 2002; Barbera et al., 2003; Weitzenblum, 2003); entretanto, os dados sobre alterações de ventrículo esquerdo (VE) nesses pacientes são controversos (Williams et al., 1968; Render et al., 1995; Schena et al., 1996; Vonk Noordegraaf et al., 1997; Boussuges et al., 2000; Okoshi et al., 2000; Rocha et al., 2004; Vonk-Noordegraaf et al., 2005; Jörgensen et al., 2007a; Funk et al., 2008).

Nesta introdução iremos classificar os estudos em três grupos, de acordo com os achados relativos à função do VE: função preservada, disfunção diastólica e disfunção sistólica. Os resultados da estrutura do VE estão incluídos em cada um dos grupos.

Identificamos alguns estudos nos últimos 40 anos que não mostraram alterações de função do VE. Em 1968, Williams et al. avaliaram a função do VE, por meio de estudo hemodinâmico invasivo, em seis controles, cinco pacientes com cardiopatia primária e em 16 pacientes com DPOC. Nenhum era portador de hipertensão arterial sistêmica, doença valvular, história prévia de angina ou infarto agudo do miocárdio. Os portadores de DPOC foram separados em três grupos: I) pressão arterial pulmonar (PAP) $\leq$ 20 mmHg (cinco pacientes);

II) PAP > 20 mmHg, sem insuficiência cardíaca direita (cinco pacientes); e III) PAP > 20 mmHg e história de insuficiência cardíaca direita (seis pacientes). Os autores não observaram diferenças entre os grupos em relação à função do VE, mesmo após o aumento da pós-carga causada pela infusão de metoxamina.

Vizza et al. (1998) avaliaram 434 pacientes com doença pulmonar grave sem hipoxemia candidatos a transplante pulmonar, incluindo portadores de deficiência de α_1 -antitripsina, DPOC, fibrose cística, fibrose pulmonar idiopática e hipertensão pulmonar. Aqueles com história de doença arterial coronariana (DAC), infarto do miocárdio, miocardiopatia ou doença valvular foram excluídos do estudo. O diagnóstico mais comum foi DPOC (168 pacientes, idade 54 ± 6 anos, 61,9% do sexo feminino) e, neste grupo, a disfunção ventricular direita (fração de ejeção < 0,45) foi observada em 59%, enquanto que disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção do VE < 0,45) foi encontrada em apenas 3,8%.

Okoshi et al. (2000) observaram função ventricular esquerda preservada e alteração das propriedades mecânicas vasculares em 15 pacientes com DPOC estável (idade $61,3 \pm 8,6$ anos). A estrutura e função do VE foram avaliadas por meio de Dopplerecardiografia associada à monitorização não invasiva da pressão arterial e os resultados foram comparados aos obtidos em grupo de indivíduos normais de mesma idade. Para ambos os grupos, os critérios de exclusão foram: DAC, miocardiopatia, doença valvular, fibrilação atrial, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e insuficiência renal. Os pacientes com DPOC apresentaram maior frequência cardíaca e resistência vascular sistêmica que os indivíduos normais. A complacência arterial e o índice sistólico foram menores nos pacientes com DPOC.

Ausência de comprometimento estrutural e funcional do VE em pacientes com DPOC moderada, sem sinais clínicos de *cor pulmonale*, também foi relatado por Vonk-Noordegraaf et al. (2005). Neste estudo, foram avaliadas as alterações precoces na estrutura e função cardíaca de 25 pacientes com DPOC, clinicamente estáveis, não hipoxêmicos e sem história de hipertensão arterial sistêmica, doença valvular ou isquêmica, ou episódios de insuficiência cardíaca esquerda e/ou direita. Os resultados foram comparados aos obtidos em grupo controle de mesma idade e mostraram que a hipertrofia concêntrica de ventrículo direito (VD) é um sinal precoce de sobrecarga pressórica em pacientes com DPOC, sem, no entanto, alterar a função sistólica do VD.

Função sistólica do VE preservada também foi observada em estudo recente (Jørgensen et al., 2007a) que analisou 10 pacientes com enfisema pulmonar grave (idade 67 ± 2 anos, VEF_1 $28 \pm 2\%$ e PaO_2 72 ± 2 mmHg) após anestesia para cirurgia de redução do volume pulmonar. Avaliação hemodinâmica sistêmica e ecocardiograma transesofágico foram realizados antes e durante elevação passiva da perna para aumentar o retorno venoso ao coração. Os dados foram comparados com grupo controle, composto por 10 pacientes agendados para lobectomia devido a carcinoma pulmonar.

Os estudos que mostraram disfunção diastólica de VE foram publicados na última década. Schena et al. (1996) avaliaram a função do VE em 30 pacientes hipoxêmicos com insuficiência respiratória, *cor pulmonale* e hipertensão arterial pulmonar secundária a DPOC, clinicamente estáveis, por meio de Dopplerecocardiograma. Pacientes com angina, infarto agudo do miocárdio, doença valvular esquerda, miocardiopatia dilatada e hipertensão arterial sistêmica foram excluídos. A análise dos resultados mostrou que a

sobrecarga pressórica do VD induz a alteração do padrão de enchimento do VE pelo desvio do septo interventricular para a esquerda devido à interdependência ventricular, apesar de não afetar a função sistólica (fração de ejeção do VE normal).

Anormalidades no relaxamento do VE também foram observadas em estudo Dopplerecardiográfico de indivíduos com DPOC hipoxêmicos, estáveis e sem histórias de doença cardíaca, em comparação a grupo controle (Boussuges et al., 2000). Não há informações a respeito de tratamento com oxigenoterapia para esses pacientes. Alterações no padrão de enchimento do VE e átrio esquerdo foram correlacionadas ao diâmetro e à pressão do VD, indicando o fenômeno da interdependência ventricular.

O mecanismo de interdependência ventricular foi confirmado em estudo que comparou 22 pacientes com DPOC, estáveis e sem outros fatores de risco para disfunção diastólica do VE, com 22 indivíduos controles saudáveis (Funk et al., 2008). Foi observada correlação significativa entre os índices de disfunção diastólica com os valores do VEF₁ e da PaO₂. Dos 22 pacientes com DPOC, 13 realizaram cateterismo para mensuração da PAP e, então, separados em dois grupos: PAP normal (PAP < 20 mmHg, n=6) e PAP elevada (n=7). Houve correlação significativa entre os índices de disfunção diastólica do VE com PAP média. Evidências de disfunção diastólica do VE foram observadas também em pacientes com DPOC e PAP normal.

A descrição de disfunção sistólica de VE também ocorreu em estudos realizados na última década. Render et al. (1995) mostraram que a disfunção sistólica de VE é comum em pacientes com DPOC que apresentam sintomas de deterioração na capacidade funcional. Neste estudo foi avaliado um

grupo de 77 homens, acompanhados em Programa de Reabilitação Pulmonar, que apresentaram diminuição da tolerância ao exercício, hospitalização recente ou iniciaram uso de corticosteróide. Disfunção sistólica do VE (fração de ejeção < 0,40), avaliada por ventriculografia radioisotópica, foi encontrada em 25 pacientes (32,5%), intensificando a limitação funcional neste grupo quando comparados aos pacientes com VE normal. Foi avaliada a prevalência de outros fatores de risco cardíacos como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e história familiar positiva de DAC, sem diferença estatística entre os grupos. Os pacientes com disfunção sistólica de VE também apresentaram redução da fração de ejeção do VD em comparação aos pacientes sem disfunção sistólica de VE.

Vonk Noordegraaf et al. (1997) estudaram, por meio de ressonância magnética, a relação entre hipertrofia de VD e fração de ejeção do VE em pacientes com enfisema *versus* grupo controle. Foram excluídos do estudo pacientes com história de doença cardíaca valvular, isquêmica ou hipertensiva ou episódios de insuficiência cardíaca direita e/ou esquerda. A fração de ejeção do VE foi significativamente menor nos pacientes com enfisema e foi correlacionada com o aumento na espessura da parede do VD.

Pacientes com DPOC mostraram menor fração de ejeção do VE quando comparados aos controles em estudo que avaliou, por meio de ressonância magnética, 27 pacientes com DPOC, separados em grupos de acordo com a presença ou ausência de disfunção ventricular direita (DPOCc e DPOCs, respectivamente), e 11 indivíduos controles saudáveis (Rocha et al., 2004). Dos 27 pacientes com DPOC, 15 eram usuários de oxigênio contínuo. Pacientes com DAC, fibrilação atrial ou batimentos ectópicos frequentes foram excluídos do estudo. O grupo DPOCc apresentou menor volume sistólico do VD

que o grupo DPOCs ($p=0,006$) e os pacientes com DPOC exibiram maior espessura da parede lateral do VD que o grupo controle. A fração de ejeção do VE foi diferente nos três grupos, sendo o menor valor observado no grupo DPOCc e o volume sistólico do VE foi menor nos pacientes com DPOC em comparação ao grupo controle. Fatores de risco para DAC, como hipertensão arterial e tabagismo, estiveram presentes em ambos os grupos DPOC e, portanto, todos foram submetidos à cintilografia miocárdica com dobutamina para eliminar a possibilidade de DAC como etiologia para a disfunção ventricular esquerda. Os autores não observaram correlação entre o grau de comprometimento pulmonar e a gasometria arterial com a função ventricular, porém a gasometria arterial dos pacientes hipoxêmicos foi colhida em vigência de oxigênio.

Levando em consideração o descrito acima, podemos afirmar que a prevalência de disfunção ventricular direita é alta em pacientes com doença pulmonar avançada. Entretanto, a presença de disfunção ventricular esquerda nesses pacientes é controversa e parece estar relacionada às alterações do VD. Não encontramos estudos na literatura que compararam a estrutura e funções sistólicas e diastólicas dos ventrículos direito e esquerdo em pacientes com DPOC com diferentes gravidades de obstrução das vias aéreas.

Todos estes achados indicam a necessidade de novos estudos para avaliar as repercussões cardíacas da DPOC, levando em consideração o avanço tecnológico dos novos equipamentos utilizados na Dopplerecardiografia, que permitem melhor definição das estruturas cardíacas associado ao avanço no conhecimento de novos índices de avaliação funcional. Portanto, o presente estudo foi idealizado com a proposta de investigar os ventrículos direito e esquerdo em portadores de DPOC, e para melhor entendimento da repercussão

cardíaca em relação à gravidade da doença, o estudo será realizado em pacientes com DPOC leve/moderada (não hipoxêmicos) e pacientes com DPOC muito grave (hipoxêmicos em oxigenoterapia domiciliar).

Objetivos

O presente estudo tem como objetivos:

- Analisar a estrutura e função do ventrículo direito e câmaras cardíacas esquerdas, por meio de Dopplerecocardiografia, em pacientes com DPOC.
 - Avaliar a associação entre as variáveis ecocardiográficas e variáveis clínicas relevantes, incluindo a gravidade da doença.
-

INDIVÍDUOS

Entre abril de 2006 e julho de 2009, foram avaliados 120 pacientes com DPOC leve a moderada (grau I e II) provenientes do Serviço de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (HC/FMB/UNESP) e 244 pacientes com DPOC muito grave (grau IV) avaliados no Serviço de Oxigenoterapia do HC/FMB/UNESP. Levando em consideração os critérios de inclusão e exclusão, 17 pacientes com DPOC I/II e 28 com DPOC IV constituíram a amostra do presente estudo.

Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de DPOC, estabilidade clínica e, para os pacientes com DPOC IV, oxigenoterapia domiciliar prolongada (ODP) por período mínimo de três meses. O diagnóstico de DPOC foi realizado pela história clínica, exposição aos fatores de risco e confirmado por meio de espirometria pós-broncodilatador ($VEF_1/CVF < 0,70$) (GOLD, 2006). A estabilidade clínica foi caracterizada pela ausência de exacerbações e/ou alteração da medicação nas últimas seis semanas.

Os critérios de exclusão foram: imagem ecocardiográfica inadequada, pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença coronariana, valvopatias, arritmias frequentes, outras patologias respiratórias associadas ou outras condições não especificadas que pudessem interferir no coração.

Para o grupo controle, foram selecionados 15 indivíduos voluntários saudáveis, com idade comparável aos pacientes.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB (Anexo 1) e todos os indivíduos foram informados sobre os procedimentos da

pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexos 2 e 3).

MÉTODOS

A avaliação inicial foi composta por dados sobre identificação pessoal (idade, gênero), antropometria (peso e estatura), uso de medicação, presença de comorbidades e história de tabagismo (carga tabágica: anos x maço). A antropometria foi quantificada em Balança Filizola[®] com o paciente utilizando roupas leves e sem calçados. O índice de massa do corpo (IMC) foi calculado pela fórmula: peso (kg) / estatura² (m²). Para os pacientes em ODP, a avaliação incluiu a fonte de oxigênio domiciliar, questionamento sobre o uso correto do oxigênio e nova titulação de oxigênio no dia do exame ecocardiográfico.

Exames hematológicos e bioquímicos

A avaliação laboratorial incluiu hemograma completo, proteínas totais e frações, glicemia de jejum, perfil lipídico, função hepática e renal. Os exames hematológicos foram realizados de acordo com os critérios e utilizando os métodos empregados na realização dos exames de rotina da Seção Técnica de Laboratório e Análises Clínicas do HC/UNESP/Botucatu.

Anemia foi definida pelo valor de hemoglobina abaixo de 13 g/dL para homens e de 12 g/dL para mulheres, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 1968).

Espirometria pré e pós-broncodilatador

A espirometria foi efetuada em sistema computadorizado de função pulmonar (Ferraris KOKO, Louisville, CO, USA), de acordo com os critérios da *American Thoracic Society* (1987). Foram medidos a CVF e o VEF₁ em litros (L) e calculada a razão entre as duas medidas (VEF₁/CVF). As medidas foram obtidas antes e 20 minutos após o uso de fenoterol 400 mcg dosimetrado como medicação broncodilatadora. Os valores de VEF₁ e CVF também foram expressos em porcentagem dos valores de referência (Knudson et al., 1983).

Gases arteriais e oximetria de pulso

Para os pacientes com DPOC, os gases arteriais foram dosados na amostra sanguínea por punção na artéria radial e coletados após 20 minutos, no mínimo, do paciente em repouso e respirando ar ambiente, utilizando-se analisador de gases (Stat Profile 5 Plus; Nova Biomedical, Waltham, MA, USA). A monitorização da oximetria de pulso (SpO₂) foi realizada com oxímetro portátil Onyx (Model 9500 Oximeter; Nonin Medical Inc., Minneapolis, MN, USA) em todos os indivíduos.

Os pacientes com DPOC muito grave realizaram titulação de oxigênio no mesmo dia do exame ecocardiográfico. A titulação foi feita com o paciente em repouso, com aumento do fluxo de oxigênio (0,5 L/min) a cada 20 minutos até obter SpO₂ ≥ 90% e então nova gasometria arterial foi coletada. Todos os pacientes em ODP realizaram o ecocardiograma com o fluxo de oxigênio prescrito e com o mesmo tipo de fonte de oxigênio utilizada em sua residência (cilindro ou concentrador).

Exame ecocardiográfico

O exame ecocardiográfico foi realizado pela técnica unidimensional (modo-M) e bidimensional (Modo-2D), pelo Doppler espectral e Doppler tissular. Todos os exames foram realizados pelo mesmo ecocardiografista no laboratório de ecocardiografia do HC/FMB/UNESP. O equipamento utilizado foi o modelo HDI 5000 SonoCT da Philips (Bothell, Washington, USA), dotado de transdutor multifrequencial de 2,0 – 4,0 MHz.

A análise morfofuncional e dos dados hemodinâmicos (Doppler) foi feita de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography* (Lang et al., 2005).

As variáveis ecocardiográficas analisadas foram:

Estruturas do VE, Átrio Esquerdo e Raiz da Aorta

- Diâmetros diastólico e sistólico do VE (DDVE e DSVE)
- DDVE indexado para superfície corpórea (DDVE/SC)
- Volumes diastólico e sistólico final do VE (VDF e VSF), calculados de acordo com as seguintes fórmulas (Teicholz et al., 1976):

$$VDF = 7 \times (DDVE)^3 / 2,4 + DDVE$$

$$VSF = 7 \times (DSVE)^3 / 2,4 + DSVE$$

- Espessuras diastólica e sistólica do septo interventricular e da parede posterior do VE (EDSIV, ESSIV, EDPPVE e ESPPVE, respectivamente)
 - Diâmetro da raiz da aorta (AO)
 - Diâmetro do átrio esquerdo (AE)
-

-
- Volume atrial esquerdo (VAE): média aritmética de volumes do átrio esquerdo obtidos no final da sístole (método de Simpson) nos cortes apicais duas e quatro câmaras
 - Índice de volume atrial esquerdo (IVAE): VAE indexado para superfície corpórea
 - Massa ventricular esquerda (MVE) calculada pela fórmula de Devereux (Devereux et al., 1986):

$$MVE = 0,8 \times \{1,04 \times [(DDVE + EDSIV + EDPPVE)^3 - DDVE^3]\} + 0,6$$

- Índice de massa ventricular esquerda (IMVE): MVE indexada para superfície corpórea
- Espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo (ERVE) calculada pela seguinte fórmula (Koren et al., 1991):

$$ERVE = (2 \times EDPPVE) / DDVE$$

- A superfície corpórea (SC) foi calculada pela fórmula (DuBois & DuBois, 1916):

$$SC = 0,20247 \times \text{peso (kg)}^{0,425} \times \text{estatura (m)}^{0,725}$$

Função Sistólica do VE

- Porcentagem de encurtamento endocárdico (%ΔD) pela fórmula (Lang et al., 2005):

$$\% \Delta D = [(DDVE - DSVE) / DDVE] \times 100$$

- Fração de ejeção (FE) pelo método do cubo, calculada pela fórmula:

$$FE \text{ (cubo)} = (DDVE^3 - DSVE^3) / DDVE^3$$

-
- FE pelo método de Teicholz, calculada pela fórmula (Teicholz et al., 1976):

$$FE \text{ (Teicholz)} = (VDF - VSF) / VDF$$

- FE pelo método de Simpson bi-plano (Lang et al., 2005): para efetuar essa medida realizamos planimetria na diástole e sístole, nos cortes apicais duas e quatro câmaras; a quantificação do volume foi feita pelo programa do ecocardiógrafo
- Volume sistólico (VS), pelo método Doppler
- Débito cardíaco (DC), pelo método Doppler
- Índice cardíaco (IC): DC indexado para SC
- Índice de Tei (Tei et al., 1996): índice sisto-diastólico de avaliação ventricular, pois engloba intervalos de tempo relacionados às funções sistólica e diastólica, refletindo a função cardíaca global. O índice é definido pela soma dos tempos de contração e relaxamento isovolumétricos, dividida pelo tempo de ejeção
- Estresse sistólico final do VE (ESF), calculado pela fórmula (Grossman et al., 1975):

$$ESF = 1,36 \times [PAS \times DSVE / 4h (1 + h / DSVE)], \text{ onde } h \text{ representa:}$$

$$h = (ESSIV + ESPPVE) / 2$$

- Velocidade sistólica ao Doppler tissular (Sm): média aritmética das velocidades máximas de deslocamento sistólico do anel mitral nas regiões septal e lateral
-

Função Diastólica do VE

- Velocidade diastólica máxima transvalvar mitral durante a fase de enchimento rápido (onda E mitral)
- Velocidade diastólica máxima transvalvar mitral durante a fase de contração atrial (onda A mitral)
- Razão entre as ondas E/A mitral
- Tempo de desaceleração da onda E mitral (TDE mitral)
- Tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV)
- Velocidade máxima de deslocamento do anel mitral no início da diástole avaliada por Doppler tissular (Em): média aritmética das velocidades das regiões septal e lateral
- Velocidade máxima de deslocamento do anel mitral decorrente da contração atrial avaliada por Doppler tissular (Am): média aritmética das velocidades das regiões septal e lateral
- Razão E/Em
- Razão Em/Am

Estruturas do Ventrículo Direito (VD)

- Diâmetro diastólico do VD (DDVD)
 - Áreas diastólica e sistólica do VD
 - Áreas diastólica e sistólica do VD indexadas para superfície corpórea
 - Distância diastólica do anel tricuspídeo ao septo interventricular ao modo-M (DD S-AT)
-

Função Sistólica do VD

- Fração de variação de área do VD ($\% \Delta \text{área}$)
- Excursão sistólica do anel tricuspídeo (ESAT)
- Velocidade de deslocamento sistólico da região lateral do anel tricuspídeo (St) avaliada por Doppler tissular

Função Diastólica do VD

- Onda E tricuspídea
- Onda A tricuspídea
- Razão entre ondas E/A tricuspídeas
- Tempo de desaceleração da onda E tricuspídea (TDE tricuspídea)
- Velocidade máxima de deslocamento do anel tricuspídeo no início da diástole avaliada por Doppler tissular (Et)
- Velocidade máxima de deslocamento do anel tricuspídeo decorrente da contração atrial avaliada por Doppler tissular (At)
- Razão E/Et

Sinais indiretos de hipertensão pulmonar

- Tempo de aceleração do fluxo sistólico na artéria pulmonar (AP-Tac)
- Tempo de ejeção do fluxo sistólico na artéria pulmonar (AP-Tej)
- Velocidade máxima do fluxo sistólico na artéria pulmonar (AP-Vmax)

O índice de complacência arterial sistêmica foi calculado pela razão entre o volume sistólico e a pressão de pulso (VS / PP).

Imediatamente após o término do exame ecocardiográfico foi aferida a pressão arterial sistêmica, utilizando um esfigmomanômetro com coluna de mercúrio.

Para os pacientes com DPOC grau IV, o ecocardiograma foi realizado no mesmo dia da titulação de oxigênio e com o fluxo de oxigênio prescrito.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram utilizados os programas estatísticos SigmaStat 3.2 (Inc., Chicago, IL, USA) e “R version” 2.6.1 (Inc., Boston, MA, USA).

A comparação entre os grupos foi realizada pelo teste *t* de Student para as variáveis com distribuição normal e teste de Mann-Whitney para as variáveis com distribuição não normal. O nível de significância considerado foi de 5%. Para análise de variáveis binárias com frequência esperada maior que cinco foi utilizado o teste de qui-quadrado e para aquelas com frequência esperada menor que cinco foi utilizado o teste exato de Fisher.

Análise de regressão linear multivariada foi utilizada para avaliar os fatores clínicos associados com as variáveis ecocardiográficas. De acordo com a relevância clínica, foram incluídas as seguintes variáveis independentes: idade (anos), gênero (masculino e feminino), tabagismo ativo (tabagismo persistente ou abstinência < 1 ano e ausência de história de tabagismo ou abstinência ≥ 1 ano), hemoglobina (g/dL), gravidade da doença (DPOC I/II e DPOC IV), SpO₂ (%) e PAS (mmHg). A colinearidade foi evitada pela exclusão de variáveis em que a correlação entre elas fosse conhecida (exemplo: hemoglobina e hematócrito).

Resultados

A Tabela 1 mostra a distribuição dos pacientes com DPOC e do grupo controle quanto a idade, gênero, peso, estatura, índice de massa corpórea, área de superfície corpórea, pressão arterial e frequência cardíaca. A idade não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. O peso corporal e a SC foram significativamente menores nos pacientes com DPOC em comparação ao grupo controle. O valor estatístico da comparação do IMC entre grupos foi próximo do significante; no entanto, a presença de subnutrição, definida por $IMC \leq 21\text{kg/m}^2$, foi encontrada em 12 pacientes com DPOC (26,7%) e em nenhum indivíduo do grupo controle ($p=0,027$, teste exato de Fisher).

Os pacientes com DPOC apresentaram valores menores de pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) e maior frequência cardíaca quando comparados aos controles.

O tratamento farmacológico dos pacientes com DPOC incluiu β_2 -agonistas de curta duração (26,7%), β_2 -agonistas de longa duração (46,7%), brometo de ipratrópio (35,6%), corticosteróide inalado (20%), brometo de tiotrópio (11,1%) e corticosteróide oral (4,4%).

Tabela 1. Características gerais dos indivíduos controles e portadores de DPOC.

	Controle (n=15)	DPOC (n=45)	Valor p
Idade (anos)	64,3 ± 10,1	65,8 ± 10,6	0,635
Gênero (M/F)	7/8	29/16	0,361
Peso (kg)	72,2 ± 12,2	61,8 ± 13,9	0,012
Estatutura (m)	1,63 ± 0,08	1,60 ± 0,09	0,235
IMC (kg/m ²)	27,1 ± 4,30	24,2 ± 5,39	0,065
SC (m ²)	1,78 ± 0,17	1,63 ± 0,20	0,018
PAS (mmHg)	136 ± 13,0	131 ± 15,4	0,285
PAD (mmHg)	85,0 (80,0 - 90,0)	80,0 (75,0 - 85,0)	0,007
PAM (mmHg)	102 ± 7,28	96,7 ± 9,50	0,047
PP (mmHg)	51,3 ± 11,1	52,3 ± 12,3	0,781
FC (bpm)	65,8 ± 12,1	73,6 ± 12,1	0,035

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). IMC: índice de massa do corpo; SC: superfície corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; PP: pressão de pulso; FC: frequência cardíaca. Teste *t* de Student, Mann-Whitney ou qui-quadrado.

Os pacientes com DPOC apresentaram maior carga tabágica do que os indivíduos controles saudáveis. Dos indivíduos controles, apenas dois apresentaram história tabágica, porém com período de abstinência superior a 10 anos. Entre os pacientes com DPOC, a presença de tabagismo ativo foi observada em 13 pacientes (28,9%). Como esperado, os pacientes com DPOC mostraram redução dos valores espirométricos e da oximetria de pulso em ar ambiente (Tabela 2).

Não encontramos diferenças estatísticas entre os grupos com relação aos níveis de hemoglobina e hematócrito. A anemia definida por valores de hemoglobina abaixo de 13 g/dL para homens e de 12 g/dL para mulheres (OMS, 1968) foi diagnosticada em apenas 6,7% dos pacientes com DPOC e em nenhum indivíduo do grupo controle.

Tabela 2. Carga tabágica, espirometria, oximetria de pulso e hemograma dos indivíduos controles e com DPOC.

	Controle (n=15)	DPOC (n=45)	Valor p
Carga tabágica (anos.maço)	0,00 (0,00 - 0,00)	50,0 (32,5 - 76,7)	<0,001
Tabagista ativo (%)	0	28,9	0,026
CVF (L)	3,45 (3,09 - 4,00)	2,48 (1,76 - 3,04)	0,001
CVF (% previsto)	112 (105 - 118)	88,0 (68,5 - 110)	0,003
VEF ₁ (L)	2,76 (2,38 - 3,06)	1,04 (0,73 - 1,47)	<0,001
VEF ₁ (% previsto)	108 (97,0 - 118)	49,5 (36,5 - 67,5)	<0,001
VEF ₁ /CVF	0,78 (0,76 - 0,81)	0,46 (0,36 - 0,60)	<0,001
SpO ₂ ar ambiente (%)	96,0 (95,0 - 97,0)	88,0 (85,0 - 94,3)	<0,001
Hemoglobina (g/dL)	14,9 ± 0,99	14,9 ± 1,75	0,970
Hematócrito (%)	45,1 (42,3 - 45,5)	44,7 (41,7 - 48,2)	0,752

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; SpO₂: oximetria de pulso. Teste *t* de Student, Mann-Whitney ou teste exato de Fisher.

Ecocardiograma

A Tabela 3 mostra os dados referentes às variáveis estruturais do VE, átrio esquerdo e da aorta obtidas pelo ecocardiograma. Os indivíduos não mostraram diferenças significativas com relação aos diâmetros e volumes sistólicos e diastólicos finais do VE e espessuras sistólicas e diastólicas do SIV e da parede posterior do VE. Quando o DDVE foi indexado para a SC, os pacientes com DPOC apresentaram valores maiores dessa variável em comparação ao grupo controle (Gráfico 1).

A medida do diâmetro da raiz da aorta e do átrio esquerdo foi semelhante entre os grupos. O volume atrial esquerdo, em valores absolutos e indexado para SC (Gráfico 2), foi significativamente menor nos pacientes com DPOC.

A massa ventricular esquerda, em valores absolutos ou indexada para SC, e a espessura relativa do VE não mostraram diferenças significativas entre os grupos.

Tabela 3. Variáveis estruturais de ventrículo esquerdo, átrio esquerdo e aorta dos indivíduos controles e com DPOC.

	Controle (n=15)	DPOC (n=45)	Valor p
DDVE (mm)	46,5 ± 4,12	46,0 ± 4,34	0,688
DSVE (mm)	27,0 (24,1 - 28,6)	27,7 (25,2 - 30,5)	0,373
DDVE/SC (mm/m ²)	25,8 (24,9 - 26,7)	28,4 (25,7 - 31,1)	0,035
VDF (mL)	101 ± 20,5	98,4 ± 21,6	0,708
VSF (mL)	27,0 (20,4 - 31,1)	28,8 (22,7 - 36,5)	0,373
EDSIV (mm)	9,34 ± 0,68	9,10 ± 0,90	0,354
ESSIV (mm)	12,6 ± 1,09	11,9 ± 1,30	0,077
EDPPVE (mm)	9,10 ± 0,72	8,85 ± 0,82	0,317
ESPPVE (mm)	17,5 (17,0 - 17,9)	16,5 (15,9 - 18,2)	0,231
AO (mm)	31,7 ± 3,34	33,2 ± 3,50	0,148
AE (mm)	39,3 ± 2,52	38,5 ± 4,42	0,504
VAE (mL)	43,1 (41,2 - 46,1)	35,1 (27,9 - 41,5)	<0,001
IVAE (mL/m ²)	25,0 ± 3,59	21,5 ± 6,40	0,050
MVE (g)	147 ± 30,8	139 ± 30,1	0,395
IMVE (g/m ²)	81,9 ± 12,2	85,5 ± 16,5	0,454
ERVE	0,39 ± 0,03	0,39 ± 0,05	0,723

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; SC: superfície corpórea; VDF: volume diastólico final; VSF: volume sistólico final; EDSIV: espessura diastólica do septo interventricular; ESSIV: espessura sistólica do septo interventricular; EDPPVE: espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo; ESPPVE: espessura sistólica da parede posterior do ventrículo esquerdo; AO: aorta; AE: átrio esquerdo; VAE: volume atrial esquerdo; IVAE: índice de volume atrial esquerdo; MVE: massa ventricular esquerda; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; ERVE: espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo. Teste *t* de Student ou Mann-Whitney.

Gráfico 1. Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo indexado para a superfície corpórea em indivíduos controles e com DPOC.

Gráfico 2. Índice de volume atrial esquerdo em indivíduos controles e com DPOC.

A Tabela 4 mostra as variáveis estruturais do VD. Os indivíduos não mostraram diferenças significativas com relação ao diâmetro diastólico e às áreas sistólicas e diastólicas do VD (Gráfico 3). Quando a área sistólica foi indexada para SC, os pacientes com DPOC mostraram valor maior dessa variável em comparação ao grupo controle. A distância diastólica do anel tricuspídeo não foi estatisticamente diferente entre os grupos.

Tabela 4. Variáveis estruturais do VD nos pacientes com DPOC e grupo controle.

	Controle (n=15)	DPOC (n=45)	Valor p
DDVD (mm)	26,1 ± 3,67	24,3 ± 5,10	0,232
DDVD/SC (mm/m ²)	14,4 (13,1 - 16,3)	14,3 (12,4 - 16,8)	0,774
Área diast. (cm ²)	17,2 ± 2,80	17,4 ± 4,19	0,837
Área sist. (cm ²)	7,80 (7,13 - 9,69)	10,1 (7,89 - 11,5)	0,101
Área diast./SC	9,57 (9,20 - 10,4)	10,3 (9,02 - 12,3)	0,157
Área sist./SC	4,39 (4,23 - 5,48)	6,38 (4,91 - 7,03)	0,018
DD S-AT (mm)	48,2 (47,0 - 52,6)	51,1 (48,2 - 58,3)	0,098

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). DDVD: diâmetro diastólico do ventrículo direito; SC: superfície corpórea; diast.: diastólica; sist.: sistólica; DD S-AT: distância diastólica do anel tricuspídeo ao septo interventricular. Teste *t* de Student ou Mann-Whitney.

Gráfico 3. Área diastólica do ventrículo direito indexada para a superfície corpórea em indivíduos controles e com DPOC.

Em relação à função sistólica do VE, a fração de ejeção avaliada pelo método de Simpson bi-plano não mostrou diferenças estatísticas entre os grupos, entretanto a fração de ejeção avaliada pelos métodos de Cubo e de Teicholz foi significativamente menor nos pacientes com DPOC em comparação ao grupo controle (Gráfico 4). O volume sistólico foi menor nos pacientes com DPOC em comparação aos indivíduos controles saudáveis ($p=0,046$). Débito cardíaco, índice cardíaco, índice de Tei, estresse sistólico e valores da onda sistólica ao Doppler tissular também não foram diferentes entre os grupos (Tabela 5).

Tabela 5. Índices de função sistólica do VE dos indivíduos controles e com DPOC.

	Controle (n=15)	DPOC (n=45)	Valor p
% Δ D	42,0 $\pm$ 4,71	39,1 $\pm$ 5,67	0,098
FE (cubo)	0,81 $\pm$ 0,79	0,77 $\pm$ 0,74	0,041
FE (Teicholz)	0,74 (0,71 - 0,76)	0,69 (0,66 - 0,74)	0,041
FE (Simpson)	0,60 $\pm$ 0,05	0,57 $\pm$ 0,08	0,449
VS (mL)	63,7 $\pm$ 8,10	56,2 $\pm$ 12,3	0,030
DC (L/min)	4,02 (3,50 - 4,88)	4,06 (3,23 - 4,72)	0,597
IC (L/min/m ²)	2,21 (1,97 - 2,80)	2,46 (1,95 - 2,89)	0,517
Índice Tei	0,51 (0,47 - 0,56)	0,52 (0,43 - 0,56)	0,980
ESF (g/cm ²)	52,9 $\pm$ 8,43	57,8 $\pm$ 12,5	0,177
Sm (cm/s)	9,23 $\pm$ 2,18	10,5 $\pm$ 2,60	0,097

Valores expressos como média $\pm$ desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). % Δ D: porcentagem de encurtamento endocárdico; FE: fração de ejeção; VS: volume sistólico; DC: débito cardíaco; IC: índice cardíaco; ESF: estresse sistólico final; Sm: velocidade máxima de deslocamento sistólico do anel mitral avaliada por Doppler tissular. Teste *t* de Student ou Mann-Whitney.

Gráfico 4. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método de Teicholz em indivíduos controles e com DPOC.

A porcentagem de variação de área do VD foi significativamente menor nos pacientes com DPOC em comparação ao grupo controle (Tabela 6, Gráfico 5). A comparação entre os grupos da excursão sistólica do anel tricuspídeo não alcançou diferença estatística e também não houve diferença em relação aos valores de velocidade sistólica (St) do anel tricuspídeo ao Doppler tissular (Tabela 6).

Tabela 6. Índices de função sistólica do VD dos indivíduos controles e com DPOC.

	Controle (n=15)	DPOC (n=45)	Valor p
% Δ área	0,54 (0,45 - 0,57)	0,44 (0,37 - 0,49)	0,013
ESAT (mm)	22,3 $\pm$ 3,12	20,5 $\pm$ 3,12	0,059
St (cm/s)	14,2 $\pm$ 2,29	14,2 $\pm$ 3,10	0,931

Valores expressos como média $\pm$ desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). % Δ área: fração de variação de área do VD; ESAT: excursão sistólica do anel tricuspídeo. St: velocidade sistólica do anel tricuspídeo ao Doppler tissular. Teste *t* de Student ou Mann-Whitney.

Gráfico 5. Fração de variação de área do ventrículo direito em indivíduos controles e com DPOC.

A comparação entre os grupos não mostrou diferença estatística em relação às variáveis de função diastólica de VE (Tabela 7). O Gráfico 6 mostra a razão entre as ondas E e A do fluxo mitral. De acordo com Lester et al. (2008) para a caracterização de disfunção diastólica pelas variáveis de fluxo transmitral, $E/A < 0,90$ e $TDE > 240$ ms foram encontrados em 40% dos pacientes com DPOC e em 26,7% dos indivíduos controles ($p=0,536$, teste qui-quadrado).

Tabela 7. Índices de função diastólica do VE dos indivíduos controles e com DPOC.

	Controle (n=15)	DPOC (n=45)	Valor p
E mitral (cm/s)	62,0 ± 16,9	61,9 ± 16,9	0,987
A mitral (cm/s)	78,8 ± 14,9	79,3 ± 14,1	0,906
E/A mitral	0,80 (0,62 - 1,00)	0,76 (0,66 - 0,89)	0,720
TDE (ms)	226 ± 52,5	240 ± 59,3	0,429
TRIV (ms)	113 ± 18,6	118 ± 21,6	0,477
Em (cm/s)	10,4 ± 2,56	11,7 ± 3,11	0,156
Am (cm/s)	12,3 ± 3,34	14,2 ± 3,74	0,077
E/Em	6,31 (5,23 - 7,09)	5,10 (4,12 - 6,72)	0,198
Em/Am	0,79 (0,72 - 1,04)	0,78 (0,69 - 0,95)	0,497

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). E mitral: onda de velocidade diastólica máxima transvalvar mitral durante a fase de enchimento rápido; A mitral: velocidade diastólica máxima transvalvar mitral durante a fase de contração atrial; TDE: tempo de desaceleração da onda E; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; Em: velocidade máxima de deslocamento do anel mitral no início da diástole avaliada por Doppler tissular; Am: velocidade máxima de deslocamento do anel mitral decorrente da contração atrial avaliada por Doppler tissular. Teste *t* de Student ou Mann-Whitney.

Gráfico 6. Razão entre as ondas E e A do fluxo mitral em indivíduos controles e com DPOC.

Na Tabela 8 são apresentadas as variáveis relacionadas à função diastólica do VD. Os pacientes com DPOC apresentaram menor valor da razão entre as ondas E e A (Gráfico 7). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos nas demais variáveis analisadas.

Tabela 8. Índices de função diastólica do VD dos indivíduos controles e com DPOC.

	Controle (n=15)	DPOC (n=45)	Valor p
E tricus (cm/s)	48,9 ± 9,39	44,4 ± 10,1	0,137
A tricus (cm/s)	41,9 ± 11,3	45,9 ± 10,9	0,223
E/A tricuspídea	1,17 (0,91-1,64)	0,90 (0,81-1,20)	0,045
TDE tricus (ms)	212 ± 55,8	212 ± 58,3	0,977
Et (cm/s)	13,8 ± 3,76	13,0 ± 3,80	0,507
At (cm/s)	18,2 ± 5,42	20,1 ± 5,84	0,285
E/Et	3,92 (2,72-4,61)	3,40 (2,70-4,28)	0,470

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). E tricus: velocidade máxima do fluxo diastólico transvalvar tricúspideo durante a fase de enchimento rápido; A tricus: velocidade máxima do fluxo diastólico transvalvar tricúspideo decorrente da contração atrial; TDE tricus: tempo de desaceleração da onda E; Et: velocidade máxima de deslocamento do anel tricúspideo no início da diástole avaliada por Doppler tissular; At: velocidade máxima de deslocamento do anel tricúspideo decorrente da contração atrial avaliada por Doppler tissular. Teste *t* de Student ou Mann-Whitney.

Gráfico 7. Razão entre as ondas E e A do fluxo tricuspídeo em indivíduos controles e com DPOC.

A Tabela 9 mostra outras variáveis hemodinâmicas avaliadas pelo ecocardiograma. Os pacientes com DPOC apresentaram menor tempo de aceleração e de ejeção do fluxo sistólico na artéria pulmonar (sinais indiretos de hipertensão arterial pulmonar) quando comparados aos indivíduos controles saudáveis.

Tabela 9. Outras variáveis hemodinâmicas, ao ecocardiograma.

	Controle (n=15)	DPOC (n=45)	Valor p
VS/PP (mL/mmHg)	1,29 ± 0,31	1,12 ± 0,33	0,085
AP-Tac (s)	0,13 ± 0,01	0,10 ± 0,02	<0,001
AP-Tej (s)	0,32 ± 0,02	0,29 ± 0,04	0,006
AP-Vmax (cm/s)	77,7 ± 13,3	80,4 ± 14,1	0,519

Valores expressos como média ± desvio padrão. VS: volume sistólico; PP: pressão de pulso; AP-Tac: tempo de aceleração do fluxo sistólico na artéria pulmonar; AP-Tej: tempo de ejeção do fluxo sistólico na artéria pulmonar; AP-Vmax: pico de velocidade máxima do fluxo sistólico na artéria pulmonar. Teste *t* de Student.

Análise de regressão linear multivariada

Associações entre as variáveis clínicas relevantes e as variáveis estruturais das câmaras cardíacas esquerdas

A análise do diâmetro diastólico do VE indexado para SC mostrou correlação significativa negativa com os níveis de hemoglobina ($p=0,006$) e correlação significativa positiva com a gravidade da doença ($p=0,02$). O índice de

massa ventricular esquerda apresentou correlação significativa negativa com o sexo feminino ($p < 0,001$) e com os níveis de hemoglobina ($p = 0,01$). Correlação significativa negativa dos níveis de hemoglobina também foi observada com o diâmetro do AE indexado para a SC ($p = 0,03$) (Tabela 10).

Tabela 10. Estimativas do modelo de regressão linear multivariada para as variáveis estruturais das câmaras cardíacas esquerdas.

Modelo	DDVE / SC	IMVE	AE / SC
	Coeficiente (95% IC)	Coeficiente (95% IC)	Coeficiente (95% IC)
Idade (anos)	-0,01 (-0,10 – 0,08)	-0,34 (-0,76 – 0,07)	0,05 (-0,03 – 0,13)
Sexo feminino	-0,51 (-2,35 – 1,33)	-15,2 (-23,5 – -6,87)	0,98 (-0,65 – 2,62)
Tabagismo ativo	0,50 (-2,17 – 3,17)	-4,84 (-16,9 – 7,26)	1,23 (-1,11 – 3,57)
Hb (g/dL)	-0,74 (-1,26 – -0,23)	-2,98 (-5,31 – -0,64)	-0,52 (-0,99 – -0,04)
DPOC I/II	-0,38 (-3,11 – 2,34)	-5,02 (-17,4 – 7,31)	-0,34 (-2,76 – 2,08)
DPOC IV	3,35 (0,47 – 6,23)	5,28 (-7,74 – 18,3)	0,94 (-2,05 – 3,92)
SpO ₂ (%)	-0,00 (-0,16 – 0,15)	-0,25 (-0,94 – 0,45)	-0,11 (-0,30 – 0,08)
PAS (mmHg)	-0,02 (-0,08 – 0,04)	0,14 (-0,14 – 0,42)	0,02 (-0,04 – 0,07)
R ²	0,3942	0,3871	0,342

DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; SC: superfície corpórea; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; IC: intervalo de confiança; Hb: hemoglobina; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; SpO₂: oximetria de pulso; PAS: pressão arterial sistólica.

Associações entre as variáveis clínicas relevantes e as variáveis estruturais do ventrículo direito

O diâmetro diastólico do VD indexado para SC mostrou correlação significativa positiva com o sexo feminino ($p = 0,04$) e correlação significativa

negativa com a SpO_2 ($p=0,003$) e com a PAS ($p=0,04$). Os indivíduos do sexo feminino apresentaram decréscimo de 4,62 mm na distância diastólica do anel tricuspídeo ao septo interventricular ($p=0,03$). A área diastólica do VD indexada para SC mostrou correlação significativa negativa com os níveis de hemoglobina ($p=0,048$) (Tabela 11).

Tabela 11. Estimativas do modelo de regressão linear multivariada para as variáveis estruturais do ventrículo direito.

Modelo	DDVD / SC	DD S-AT	Área diast. / SC
	Coeficiente (95% IC)	Coeficiente (95% IC)	Coeficiente (95% IC)
Idade (anos)	0,08 (-0,03 – 0,20)	0,02 (-0,19 – 0,22)	0,03 (-0,05 – 0,09)
Sexo feminino	2,45 (0,07 – 4,83)	-4,62 (-8,77 – -0,46)	-0,10 (-1,53 – 1,33)
Tabagismo ativo	0,31 (-3,15 – 3,77)	3,20 (-2,76 – 9,15)	0,87 (-1,25 – 3,00)
Hb (g/dL)	-0,60 (-1,27 – 0,07)	-0,14 (-1,34 – 1,06)	-0,41 (-0,83 – -0,01)
DPOC I/II	-1,14 (-4,67 – 2,39)	-3,39 (-9,55 – 2,77)	-1,32 (-3,51 – 0,87)
DPOC IV	-2,67 (-6,40 – 1,06)	4,50 (-3,11 – 12,1)	1,74 (-0,59 – 4,06)
SpO_2 (%)	-0,31 (-0,50 – -0,11)	-0,02 (-0,51 – 0,46)	-0,02 (-0,15 – 0,10)
PAS (mmHg)	-0,09 (-0,16 – -0,01)	-0,05 (-0,18 – 0,09)	-0,02 (-0,07 – 0,03)
R^2	0,43	0,27	0,37

DDVD: diâmetro diastólico do ventrículo direito; SC: superfície corpórea; DD S-AT: distância diastólica do anel tricuspídeo ao septo interventricular; diast.: diastólica; IC: intervalo de confiança; Hb: hemoglobina; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; SpO_2 : oximetria de pulso; PAS: pressão arterial sistólica.

Associações entre as variáveis clínicas relevantes e as variáveis de função sistólica dos ventrículos esquerdo e direito

Os indivíduos tabagistas ativos mostraram acréscimo de 0,67 L/min/m² no índice cardíaco em relação aos indivíduos ex-tabagistas ou que nunca fumaram ($p=0,006$). O índice cardíaco também apresentou correlação significativa negativa com os valores de SpO₂ ($p=0,04$) (Tabela 12). As variáveis clínicas selecionadas não apresentaram associação com a fração de ejeção, entretanto os modelos apresentaram baixo valor de R².

A fração de variação de área do VD apresentou correlação significativa positiva com o sexo feminino ($p=0,04$) e com a SpO₂ ($p=0,009$) (Tabela 12). A excursão sistólica do anel tricuspídeo não mostrou associação com as variáveis clínicas selecionadas ($R^2=0,22$).

Tabela 12. Estimativas do modelo de regressão linear multivariada para as variáveis de função sistólica dos ventrículos esquerdo e direito.

Modelo	Índice cardíaco	% Δ área
	Coeficiente (95% IC)	Coeficiente (95% IC)
Idade (anos)	-0,01 (-0,02 – 0,01)	0,01 (-0,01 – 0,01)
Sexo feminino	0,15 (-0,16 – 0,47)	0,06 (0,01 – 0,11)
Tabagismo ativo	0,67 (0,20 – 1,15)	-0,05 (-0,13 – 0,04)
Hb (g/dL)	-0,03 (-0,12 – 0,06)	0,01 (-0,01 – 0,02)
DPOC I/II	-0,34 (-0,83 – 0,14)	0,02 (-0,06 – 0,11)
DPOC IV	-0,18 (-0,70 – 0,33)	-0,02 (-0,11 – 0,07)
SpO ₂ (%)	-0,03 (-0,06 – -0,01)	0,01 (0,00 – 0,01)
PAS (mmHg)	0,01 (-0,01 – 0,01)	0,01 (-0,01 – 0,01)
R ²	0,30	0,37

% Δ área: fração de variação de área do ventrículo direito; IC: intervalo de confiança; Hb: hemoglobina; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; SpO₂: oximetria de pulso; PAS: pressão arterial sistólica.

Associações entre as variáveis clínicas relevantes e as variáveis de função diastólica dos ventrículos esquerdo e direito

A razão entre as ondas E e A do fluxo mitral mostrou correlação significativa negativa com a idade ($p=0,003$). A onda E/Em apresentou correlação significativa positiva com o sexo feminino ($p=0,009$). A razão entre as ondas E e A do fluxo tricuspídeo apresentou correlação significativa negativa com a gravidade da doença ($p=0,006$) (Tabela 13). A onda E/Et não mostrou associação com as variáveis clínicas selecionadas ($R^2=0,12$).

Tabela 13. Estimativas do modelo de regressão linear multivariada para as variáveis de função diastólica dos ventrículos esquerdo e direito.

Modelo	E / A mitral	E / Em	E / A tricuspídea
	Coeficiente (95% IC)	Coeficiente (95% IC)	Coeficiente (95% IC)
Idade (anos)	-0,01 (-0,02 – -0,01)	-0,03 (-0,01 – 0,02)	-0,00 (-0,01 – 0,01)
Sexo feminino	0,05 (-0,08 – 0,19)	1,41 (0,36 – 2,45)	0,02 (-0,17 – 0,22)
Tabagismo ativo	0,03 (-0,17 – 0,24)	-0,78 (-2,28 – 0,71)	0,09 (-0,20 – 0,39)
Hb (g/dL)	-0,01 (-0,05 – 0,03)	0,01 (-0,30 – 0,31)	-0,01 (-0,07 – 0,04)
DPOC I/II	0,05 (-0,16 – 0,26)	0,53 (-1,02 – 2,08)	-0,16 (-0,47 – 0,14)
DPOC IV	-0,05 (-0,28 – 0,17)	-0,90 (-2,81 – 1,01)	-0,46 (-0,78 – -0,14)
SpO ₂ (%)	-0,01 (-0,01 – 0,01)	-0,04 (-0,16 – 0,08)	-0,01 (-0,03 – 0,01)
PAS (mmHg)	0,01 (-0,01 – 0,01)	-0,01 (-0,04 – 0,03)	0,01 (-0,01 – 0,01)
R ²	0,31	0,25	0,23

E/A mitral: razão entre as ondas E e A do fluxo mitral; Em: velocidade de deslocamento do anel mitral no início da diástole avaliada por Doppler tissular; E/A tricuspídea: razão entre as ondas E e A do fluxo tricuspídeo; IC: intervalo de confiança; Hb: hemoglobina; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; SpO₂: oximetria de pulso; PAS: pressão arterial sistólica.

Como a gravidade da doença mostrou associação com variáveis ecocardiográficas, foi realizada comparação entre os pacientes com DPOC leve a moderada (grau I e II) e muito grave (grau IV).

Comparação dos pacientes com DPOC, de acordo com a gravidade da doença

Características gerais

Os pacientes com DPOC muito grave apresentaram menor peso e SC em comparação aos pacientes com DPOC leve a moderada (Gráficos 8 e 9). Não encontramos diferenças estatísticas para idade, gênero, pressão arterial e frequência cardíaca entre os grupos.

Gráfico 8. Peso corporal dos pacientes com DPOC, de acordo com a gravidade da doença.

Gráfico 9. Superfície corpórea dos pacientes com DPOC, de acordo com a gravidade da doença.

Como esperado, os pacientes com DPOC IV apresentaram menores valores das variáveis espirométricas e a gasometria arterial com menor PaO_2 e SaO_2 e maior PaCO_2 em comparação aos pacientes com DPOC I/II. A presença de hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg) foi encontrada em 12 (42,9%) pacientes com DPOC grau IV. A carga tabágica e os valores de hemoglobina e hematócrito não foram diferentes entre os grupos (Tabela 14).

Tabela 14. Carga tabágica, espirometria, gases sanguíneos, oximetria de pulso e hemograma entre os pacientes com DPOC.

	DPOC I/II (n=17)	DPOC IV (n=28)	Valor p
Carga tabágica (anos.macho)	46,5 (40,4 - 80,0)	51,5 (29,8 - 73,4)	0,806
Tabagista ativo (%)	58,8	10,7	0,001
CVF (L)	3,17 (2,87 - 4,21)	1,79 (1,58 - 2,56)	<0,001
CVF (% previsto)	109 ± 19,1	76,2 ± 23,2	<0,001
VEF ₁ (L)	1,77 (1,45 - 2,57)	0,76 (0,65 - 0,97)	<0,001
VEF ₁ (% previsto)	75,2 ± 13,5	39,0 ± 14,8	<0,001
VEF ₁ /CVF	0,56 ± 0,11	0,41 ± 0,10	<0,001
PaO ₂ (mmHg)	79,2 ± 8,21	50,4 ± 9,59	<0,001
PaCO ₂ (mmHg)	32,1 (26,3 - 33,0)	42,6 (35,3 - 47,5)	<0,001
SaO ₂ (%)	96,0 (95,4 - 96,6)	85,2 (79,6 - 89,6)	<0,001
SpO ₂ ar ambiente (%)	95,0 (93,0 - 96,3)	85,5 (81,0 - 87,0)	<0,001
Hemoglobina (g/dL)	15,1 ± 1,81	14,9 ± 1,75	0,750
Hematócrito (%)	45,8 ± 4,88	44,5 ± 5,63	0,430

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PaO₂: pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial; SaO₂: saturação arterial de oxigênio; SpO₂: oximetria de pulso. Teste *t* de Student, Mann-Whitney ou teste exato de Fisher.

Para os pacientes com DPOC IV em uso de ODP, a gasometria arterial com o fluxo de oxigênio titulado no dia do exame ecocardiográfico mostrou: PaO₂: 70,0 ± 9,95 mmHg, PaCO₂: 45,9 ± 12,5 mmHg e SaO₂: 93,8 ± 2,15%. O fluxo médio de oxigênio prescrito foi de 1,43 ± 0,77 L/min.

Variáveis estruturais

Os pacientes com DPOC IV apresentaram aumento do diâmetro diastólico do VE indexado para SC quando comparados aos pacientes com DPOC I/II (Gráfico 10). Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos para as outras variáveis estruturais das câmaras cardíacas esquerdas.

Gráfico 10. Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo indexado para superfície corpórea dos pacientes com DPOC, de acordo com a gravidade da doença.

Em relação às variáveis estruturais do VD, os pacientes com DPOC IV mostraram aumento do diâmetro diastólico indexado para SC, das áreas sistólicas e diastólicas (em valores absolutos e indexados para SC) e da distância diastólica do anel tricuspídeo ao septo interventricular em comparação aos pacientes com DPOC leve a moderada (Tabela 15).

Tabela 15. Comparação das variáveis estruturais do VD entre os dois grupos de pacientes com DPOC.

	DPOC I/II (n=17)	DPOC IV (n=28)	Valor p
DDVD (mm)	22,3 (20,7 - 25,1)	24,7 (20,3 - 29,7)	0,181
DDVD/SC (mm/m ²)	13,1 (12,2 - 14,9)	15,4 (12,8 - 19,1)	0,045
Área diast. (cm ²)	14,4 (12,2 - 17,8)	18,0 (15,5 - 19,9)	0,008
Área sist. (cm ²)	6,66 (5,86 - 10,1)	10,5 (9,49 - 12,1)	0,001
Área diast./SC	9,01 (7,13 - 10,2)	11,9 (9,91 - 12,7)	<0,001
Área sist./SC	3,93 (3,59 - 5,53)	6,73 (5,79 - 8,02)	<0,001
DD S-AT (mm)	49,1 ± 6,12	55,4 ± 7,89	0,007

Valores expressos como média ± desvio padrão ou mediana (quartil 1 – quartil 3). DDVD: diâmetro diastólico do ventrículo direito; SC: superfície corpórea; diast.: diastólica; sist.: sistólica; DD S-AT: distância diastólica do anel tricuspídeo ao septo interventricular. Teste *t* de Student ou Mann-Whitney.

Função sistólica

Não observamos diferenças estatísticas entre os grupos para as variáveis de função sistólica do VE. Os pacientes com DPOC muito grave apresentaram diminuição significativa da porcentagem de variação de área do VD em comparação ao grupo DPOC I/II (Gráfico 11).

Gráfico 11. Fração de variação de área do ventrículo direito dos pacientes com DPOC, de acordo com a gravidade da doença.

Função diastólica

Em relação à função diastólica do VE, os pacientes com DPOC IV apresentaram diminuição da onda E, da razão entre as ondas E e A e da razão E/A avaliada pela técnica do Doppler tissular, quando comparados aos pacientes com DPOC I/II. O padrão de fluxo transmitral mostrou razão E/A < 0,90 em 11 pacientes com DPOC I/II (64,7%) e em 24 pacientes com DPOC grau IV (85,7%) (P=0,143, teste exato de Fisher).

A avaliação da função diastólica do VD mostrou aumento da onda A e diminuição da razão E/A nos pacientes com DPOC muito grave em comparação aos pacientes com DPOC leve a moderada.

Outras variáveis hemodinâmicas

Os pacientes com DPOC IV apresentaram menor tempo de aceleração e de ejeção do fluxo sistólico na artéria pulmonar quando comparados aos pacientes com DPOC I/II (Tabela 16).

Tabela 16. Outras variáveis hemodinâmicas, ao ecocardiograma, entre os pacientes com DPOC.

	DPOC I/II (n=17)	DPOC IV (n=28)	Valor p
VS/PP (mL/mmHg)	1,11 ± 0,31	1,13 ± 0,34	0,890
AP-Tac (s)	0,11 ± 0,02	0,09 ± 0,02	<0,001
AP-Tej (s)	0,32 ± 0,03	0,28 ± 0,03	<0,001
AP-Vmax (cm/s)	81,4 ± 14,9	79,9 ± 13,9	0,749

Valores expressos como média ± desvio padrão. VS: volume sistólico; PP: pressão de pulso; AP-Tac: tempo de aceleração do fluxo sistólico na artéria pulmonar; AP-Tej: tempo de ejeção do fluxo sistólico na artéria pulmonar; AP-Vmax: pico de velocidade máxima do fluxo sistólico na artéria pulmonar. Teste *t* de Student ou Mann-Whitney.

Discussão

O presente trabalho avaliou, por meio de Dopplerecocardiografia, a estrutura e função das câmaras cardíacas esquerdas e ventrículo direito em pacientes com DPOC. Avaliamos também a associação entre as variáveis clínicas e as ecocardiográficas e realizamos a comparação das variáveis entre pacientes com diferentes gravidades da doença. Os principais achados foram o aumento do diâmetro diastólico do VE e a presença de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo em pacientes com DPOC em comparação a grupo controle.

O aumento do diâmetro diastólico do VE indexado para SC foi observado em pacientes com DPOC, quando comparados ao grupo controle, e em pacientes com DPOC IV, comparados aos pacientes com DPOC I/II. A análise de regressão para a dimensão do VE mostrou associação negativa com os níveis de hemoglobina e associação positiva com a gravidade da doença. Ao nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a relatar aumento do diâmetro diastólico do VE em pacientes com DPOC estáveis e sem outras comorbidades e também mostrar que a menor concentração dos níveis de hemoglobina é um fator de risco para a dilatação do VE em pacientes com DPOC.

Estudos prévios disponíveis na literatura não mostraram aumento do diâmetro diastólico do VE em pacientes com DPOC. Em contraste com nossos resultados, diminuição do diâmetro diastólico do VE, decorrente principalmente da interdependência ventricular secundária ao aumento de pressão do VD, é o achado mais comum na literatura (Schena et al., 1996; Boussuges et al., 2000; Funk et al., 2008). Em nosso estudo não encontramos evidências de interferência do VD sobre o VE; portanto, outras manifestações sistêmicas da DPOC, como inflamação, não avaliadas no presente estudo, podem ser estar envolvidas na fisiopatologia desta alteração.

A anemia é comorbidade presente em muitas doenças crônicas, está associada com inflamação crônica e é importante fator de risco para insuficiência cardíaca. Estudos mostram que a anemia está associada à piora da função cardíaca, dos sintomas e ao aumento da mortalidade nos portadores de insuficiência cardíaca (Horwich et al., 2002; Anand et al., 2004). A anemia causa insuficiência cardíaca por ativação do sistema nervoso simpático que acentua o remodelamento cardíaco com posterior dilatação ventricular (Tello et al., 2007).

A associação dos níveis de hemoglobina com a alteração do diâmetro do VE foi um achado inédito do presente estudo. O papel da anemia no prognóstico de pacientes com DPOC é controverso e começou a ser descrito recentemente. Em pacientes com DPOC a anemia está associada com redução da capacidade funcional (Cote et al., 2007) e é fator preditor independente de mortalidade em alguns estudos (Similowski et al., 2006; Barnes & Celli, 2009). Apesar da baixa prevalência de anemia nos pacientes com DPOC em nosso estudo (6,7%), a diminuição de 0,74 g/dL na hemoglobina foi significativamente associada com o aumento de 1 mm/m² no diâmetro diastólico do VE. Este achado está de acordo com o descrito em pacientes com insuficiência renal crônica (Parfrey & Foley, 1999). Os autores observaram que a diminuição de 1 g/dL na concentração de hemoglobina foi associada com dilatação de VE em estudo de acompanhamento ecocardiográfico. Vale ressaltar que nenhum indivíduo controle apresentou anemia e que esta foi observada somente em homens com DPOC, o que corresponde a 10,3% dessa amostra. A prevalência de anemia, na maioria dos estudos em indivíduos com insuficiência cardíaca, é duas vezes maior no sexo masculino (Tello et al., 2007).

No presente estudo, os pacientes com DPOC apresentaram diminuição da função sistólica do VE, avaliada pela fração de ejeção pelos métodos de cubo e Teicholz, em comparação aos indivíduos controles. Embora 22,2% dos pacientes com DPOC muito grave apresentaram fração de ejeção < 0,50 pelo método de Simpson, diferenças estatísticas não foram observadas entre os grupos por este método. Além disso, como nenhum indivíduo apresentava alteração da contratilidade segmentar e como a imagem ecocardiográfica piora com o avançar da idade e gravidade da DPOC, os métodos de cubo e Teicholz, que são baseados em imagem monodimensional, podem ser mais fidedignos para avaliação da função sistólica neste estudo. Quando a presença de disfunção sistólica foi caracterizada por fração de ejeção < 0,55, pelo método de Teicholz, essa condição foi encontrada em apenas 3,6% dos pacientes com DPOC muito grave. Este achado está de acordo com a prevalência de disfunção sistólica do VE, avaliada por meio de ventriculografia por radionuclídeo, em 3,8% dos pacientes com DPOC descrita por Vizza et al. (1998).

Os índices de função sistólica do VE que mostraram diferenças significativas entre os grupos foram os índices clássicos de fração de ejeção. Neste estudo a função sistólica de VE também foi avaliada pelo índice de Tei e pela velocidade de movimentação da parede muscular (Doppler tissular); entretanto, estes índices não permitiram distinguir os grupos.

O único indicador de função ventricular esquerda para o qual foi possível identificar preditores por meio do estudo de regressão foi o índice cardíaco. O tabagismo ativo e valores menores de SpO₂ foram preditores de valores mais elevados de índice cardíaco. Níveis séricos elevados de monóxido de carbono em tabagistas e hipoxemia estimulam mecanismos de compensação

para manter da oferta de oxigênio aos tecidos periféricos. De acordo com esta hipótese, os pacientes com DPOC avaliados neste estudo apresentaram maior frequência cardíaca. Aumento da frequência cardíaca em pacientes com DPOC foi observado em estudos anteriores (Boussuges et al., 2000; Okoshi et al., 2000; Vonk-Noordegraaf et al., 2005). O volume sistólico foi significativamente menor nos pacientes com DPOC em comparação ao grupo controle; porém, com o aumento significativo da frequência cardíaca, o débito cardíaco foi similar entre os grupos. Estes dados estão de acordo com o estudo de Vonk-Noordegraaf et al. (2005).

A ausência de modelo estatístico adequado para identificar correlação das variáveis clínicas com a fração de ejeção do VE sugere que outras variáveis que não foram incluídas nesse estudo, já mencionadas anteriormente, como a análise dos marcadores inflamatórios (dosagem de interleucinas, proteína C-reativa e fator de necrose tumoral alfa), possam influenciar na contratilidade miocárdica com consequente disfunção sistólica do VE em pacientes com DPOC. A inflamação sistêmica pode ser observada em todos os estágios da DPOC e vários marcadores inflamatórios que estão elevados na DPOC também são encontrados na doença cardiovascular (Han et al., 2007). Portanto, concordamos com a hipótese de que a inflamação sistêmica acelera a progressão da aterosclerose coronária, o que resulta em cardiomiopatia isquêmica e, consequentemente, disfunção sistólica de VE em pacientes com DPOC (Han et al., 2007; Le Jemtel et al., 2007; Fabbri et al., 2008).

Os pacientes com DPOC apresentaram tendência a menor complacência arterial quando comparado ao grupo controle ($1,12 \pm 0,33$ versus $1,29 \pm 0,31$ mL/mmHg, $p=0,085$, respectivamente), o que pode levar a aumento

da pós-carga do VE. No entanto, os valores de estresse sistólico do VE não foram diferentes entre os grupos.

A diminuição da contratilidade miocárdica causada pela hipoxemia arterial (Poddar et al., 1997; Vonk Noordegraaf et al., 1997) também é uma possível justificativa para a presença de disfunção sistólica nos pacientes com DPOC em comparação ao grupo controle. Entretanto, outros fatores descritos na literatura que poderiam influenciar na disfunção sistólica de VE, como a diminuição da pré-carga do VE causada por hiperinsuflação pulmonar ou decorrente de alterações do VD, não são compatíveis com os nossos achados. Estudos sugerem que o desempenho do VE em pacientes com DPOC possa estar prejudicado por diminuição da pré-carga do VE causada pela hiperinsuflação pulmonar. Assim, o aumento da pressão intratorácica poderia diminuir o retorno venoso e prejudicar o enchimento ventricular (Jørgensen et al., 2007b), ou ainda, a diminuição da pré-carga do VE estaria associada à redução do diâmetro diastólico do VE decorrente da sobrecarga do VD (Vonk Noordegraaf et al., 1997; Vonk-Noordegraaf et al., 2005). Em contraste, nosso estudo mostrou aumento do diâmetro diastólico do VE, o que sugere aumento da pré-carga do VE em pacientes com DPOC.

Os pacientes com DPOC apresentaram em média menor peso e superfície corpórea do que os indivíduos do grupo controle e, como esperado, maior gravidade da obstrução de vias aéreas, hipoxemia e hipercapnia. Estas diferenças também foram observadas quando comparamos os dois grupos de pacientes com DPOC, o que está de acordo com a presença de maior comprometimento sistêmico dos pacientes com DPOC IV em relação aos pacientes com DPOC I/II.

A desnutrição é importante manifestação sistêmica da DPOC e ocorre em até 50% dos pacientes com DPOC grave (Schols et al., 1993; Agustí, 2007). Além do peso médio menor, 26,7% dos pacientes com DPOC, avaliados em nosso estudo, apresentaram $\text{IMC} \leq 21,0 \text{ kg/m}^2$. A PAD e consequentemente a PAM foram menores nos pacientes com DPOC em comparação ao grupo controle, porém os valores estavam dentro dos limites da normalidade.

Nosso estudo não encontrou diferença estatística nos índices de função diastólica do VE entre pacientes com DPOC e grupo controle. Com a idade, o enchimento rápido (onda E) diminui e a contribuição da contração atrial (onda A) aumenta, ocasionando normalmente razão E/A inversa em indivíduos acima de 60 anos (Boussuges et al., 2000). Como o envelhecimento causa alteração nos índices ecocardiográficos comumente utilizados para avaliação da função diastólica, é possível que no nosso estudo o fator DPOC não tenha sido suficiente para mostrar comprometimento adicional da função diastólica. A análise de regressão linear multivariada mostrou que a idade foi negativamente correlacionada com a razão E/A mitral.

A presença de disfunção diastólica do VE em pacientes com DPOC quando comparados a grupo controle é citada em estudos prévios (Boussuges et al., 2000; Funk et al., 2008). Entretanto, a idade média do grupo controle nesses estudos é inferior a 60 anos. No estudo de Boussuges et al. (2000) a média de idade foi 60 ± 10 anos para os pacientes com DPOC e 58 ± 11 anos para os indivíduos controles e no estudo de Funk et al. (2008) a idade média foi de $59,1 \pm 1,7$ e $54,8 \pm 1,3$ para os pacientes com DPOC e grupo controle, respectivamente.

O VD mostrou alterações estruturais e funcionais, tanto sistólica como diastólica, nos pacientes com DPOC em comparação ao grupo controle. O

diâmetro diastólico do VD apresentou correlação significativa positiva com o sexo feminino e negativa com SpO₂ e PAS, enquanto que a distância diastólica do anel tricuspídeo ao septo interventricular mostrou associação positiva com o sexo feminino. A área diastólica indexada para a SC mostrou associação negativa com os níveis de hemoglobina. A função sistólica do VD mostrou correlação significativa positiva com o sexo feminino e com a SpO₂ e a função diastólica apresentou associação negativa com a gravidade da doença.

Dilatação do VD em pacientes com DPOC é descrita em estudos prévios (Vonk-Noordegraaf et al., 2005; Funk et al., 2008), entretanto não encontramos na literatura a associação da estrutura do VD com o gênero. O diâmetro diastólico do VD apresentou correlação positiva com o sexo feminino; no entanto, a SC foi significativamente menor nas mulheres em comparação aos homens ($1,56 \pm 0,21$ versus $1,74 \pm 0,16$ m², $p < 0,001$, respectivamente).

A associação de disfunção sistólica do VD com hipoxemia e de disfunção diastólica do VD com gravidade da doença está de acordo com o descrito na literatura. A hipoxemia leva à vasoconstrição pulmonar hipóxica (mecanismo adaptativo). O remodelamento vascular pulmonar em resposta à hipoxemia também é relacionado aos mediadores inflamatórios (Barberà et al., 1994; Joppa et al., 2006; Han et al., 2007). Com a sobrecarga pressórica crônica, o VD hipertrofia e dilata, o que resulta tanto em disfunção sistólica como diastólica (Barberá et al., 2003; Weintzenblum, 2003).

A quantificação da pressão arterial pulmonar não foi possível nesse estudo ecocardiográfico. Entretanto, pudemos observar sinais indiretos de hipertensão arterial pulmonar nos pacientes com DPOC em comparação ao grupo controle. A hipertensão arterial pulmonar é descrita em vários estudos prévios

como uma complicação comum da DPOC (Vonk Noordegraaf et al., 1997; Higham et al., 2001; Hida et al., 2002; Barberà et al., 2003) e está associada com pior prognóstico da doença.

Algumas limitações podem ser consideradas na interpretação dos nossos achados. O exame ecocardiográfico, realizado em repouso, pode ter mascarado a presença de disfunção diastólica. Os resultados deste estudo se aplicam a pacientes com DPOC sem evidências de comorbidades, o que representa a minoria destes pacientes. Outros fatores que poderiam influenciar a função ventricular, como a hiperinsuflação pulmonar e o estado inflamatório sistêmico, não foram avaliados no presente estudo.

Conclusões

Os pacientes com DPOC avaliados neste estudo apresentam:

1. Aumento das dimensões do ventrículo esquerdo, que está associado aos baixos níveis de hemoglobina e à gravidade da doença.
 2. Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo; entretanto, os fatores de risco para essa disfunção não foram identificados neste estudo.
 3. Aumento das dimensões e disfunção, tanto sistólica como diastólica, do ventrículo direito.
-

Referências

Agustí A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. What we know and what we don't know (but should). *Proc Am Thorac Soc.* 2007; 4:522-5.

American Thoracic Society. Standardization of spirometry - 1987 update. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 136:1285-98.

Anand I, McMurray JJV, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004; 110:149-54.

Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality - A randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005; 142:233-9.

Barberà JÁ, Riverola A, Roca J, Ramirez J, Wagner PD, Ros D, et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149:423-9.

Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003; 21:892-905.

Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009; 33:1165-85.

Bates JH, McGraw DW, Templeton GL. Doença pulmonar obstrutiva crônica. In: Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CCJ, Plum F, editors. *Cecil medicina interna básica*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p. 127-34.

Boussuges A, Pinet C, Molenat F, Burnet H, Ambrosi P, Badier M, et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease – An echocardiographic and Doppler study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162:670-5.

Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J*. 2007; 29:923-9.

Curkendall SM, Lanes S, de Luise C, Stang MR, Jones JK, She D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes. *Eur J Epidemiol* 2006; 21:803-13.

DATASUS. Ministério da Saúde [Internet]. Brasília; 2009 [acesso em 20 de agosto de 2009]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.

Dereveux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb G, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986; 57:450-8.

DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med*. 1916; 17:863-71.

European Respiratory Society (ERS), European Lung Foundation. European lung white book. The first comprehensive survey on respiratory health in Europe. Sheffield, UK: ERSJ Ltd.; 2003.

Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2008; 31:204-12.

Funk G-C, Lang I, Schenk P, Valipour A, Hartl S, Burghuber OC. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with COPD in the presence and absence of elevated pulmonary arterial pressure. *Chest* 2008; 133:1354-9.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [Internet]. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Bethesda: National heart, lung and blood institute; 2006 [acesso em 10 de junho de 2007]. Disponível em: <http://www.goldcopd.org>.

Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in human left ventricle. *J Clin Invest*. 1975; 56:56-64.

Han MK, McLaughlin VV, Criner GJ, Martinez FJ. Pulmonary diseases and the heart. *Circulation*. 2007; 116:2992-3005.

Hida Q, Tun Y, Kikuchi Y, Okabe S, Shirato K. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Recent advances in pathophysiology and management. *Respirology*. 2002; 7:3-13.

Higham MA, Dawson D, Joshi J, Nihoyannopoulos P, Morrell NW. Utility of echocardiography in assessment of pulmonary hypertension secondary to COPD. *Eur Respir J*. 2001; 17:350-5.

Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39:1780-6.

Jardim JR, Oliveira JA, Nascimento O. II Consenso Brasileiro de DPOC. *J Bras Pneumol*. 2004; 30:S1-42.

Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest*. 2006; 130:326-33.

Jørgensen K, Houltz E, Westfelt U, Ricksten SE. Left ventricular performance and dimensions in patients with severe emphysema. *Anesth Analg*. 2007a; 104:887-92.

Jørgensen K, Müller MF, Nel J, Upton RN, Houltz E, Ricksten S-E. Reduced intrathoracic blood volume and left and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema: an MRI study. *Chest*. 2007b; 131:1050-7.

Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis*. 1983; 127:725-34.

Koren MJ, Devereux RB, Casale PN. Relation of the left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1991; 114:345-52.

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18:1440-1463.

Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49:171-80.

Lester SJ, Tajik AJ, Nishimura RA, Khandheria BK, Seward JB. Unlocking the mysteries of diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:679-89.

Machado MCLO. Oxigenoterapia domiciliar. In: Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia, editor. *Pneumologia: atualização e reciclagem*. São Paulo: Atheneu; 1999. p. 127-42.

Mannino DM, Braman S. The epidemiology and economics of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2007; 4:502-6.

Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, Valdivia G, Oca M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005; 366:1875-81.

Mitchell RS, Filley GF. Chronic Obstructive Bronchopulmonary Disease. *Am Rev Respir Dis*. 1964; 89:360-71.

Okoshi K, Okoshi MP, Godoy I, Cicogna AC, Campana AO, Matsubara BB. Left ventricular function and vascular properties in patients with COPD: an echocardiographic study. *Rev Bras Cardiol*. 2000; 2:158-64.

Organização Mundial de Saúde (OMS). World Health Organization (WHO). Nutritional anemias: report of a WHO scientific group. Technical Report Series 405. Geneva: World Health Organization; 1968. p. 1-37.

Ota JS, Pereira CAC. Cor pulmonale. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 1998; 31:241-6.

Palevsky HI, Fishman AP. Chronic cor pulmonale - etiology and management. *JAMA*. 1990; 263:2347-53.

Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *Am Soc Nephrol* 1999; 10:1606-15.

Poddar AK, Chakraborti BN, Ghosh JL, Nandy S, Hazra S. Assessment of left ventricular function in patients of COPD. *Indian J Tuberc*. 1997; 44:181-3.

Render ML, Weinstein AS, Blaustein AS. Left ventricular dysfunction in deteriorating patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1995; 107:162-8.

Renzetti AD, McClellan JH, Litt BD. Veterans Administration Cooperative Study of Pulmonary Function. III. Mortality in relation to respiratory function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 1966; 41:115-29.

Rocha NN, Stelmach R, Cukier A, Parga JR, Ávila LF, Caldas M, et al. Análise da função ventricular de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica avançada pela ressonância magnética. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 83:320-5.

Schena M, Clini E, Errera D, Quadri A. Echo-Doppler evaluation of left ventricular impairment in chronic cor pulmonale. *Chest.* 1996; 109:1446-51.

Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147:1151-6.

Schulman DS, Matthay RA. The right ventricle in pulmonary disease. *Cardiol Clin* 1992; 10:111-35.

Similowski T, Agusti A, MacNee W, Schönhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J.* 2006; 27:390-6.

Sin DD, Man SFP. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc.* 2005; 2:8-11.

Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Tajik AJ, Seward JB. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28:658-64.

Teicholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol.* 1976; 37:7-11.

Tello BS, Sales ALF, Barcellos E, Lima LC, Steffen R, Wiefels C, et al. Anemia e disfunção renal na insuficiência cardíaca. *Rev SOCERJ.* 2007; 20:434-42.

Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL, Richardson G, Trulock EP. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest*. 1998; 113:576-83.

Vonk Noordegraaf A, Marcus JT, Roseboom B, Postmus PE, Faes TJ, de Vries PM. The effect of right ventricular hypertrophy on left ventricular ejection fraction in pulmonary emphysema. *Chest*. 1997; 112:640-5.

Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, Holverda S, Roseboom B, Postmus PE. Early changes of cardiac structure and function in COPD patients with mild hypoxemia. *Chest*. 2005; 127:1898-903.

Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart*. 2003; 89:225-30.

Williams JF, Childres RH, Boyd DL, Higgs LM, Behnke RH. Left ventricular function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*. 1968; 47:1143-53.

ANEXO 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu

Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 13.616-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-8143
e-mail: secretaria cep@fmb.unesp.br

Registrado no Ministério da Saúde em 30 de
abril de 1997

PARECER CONSUBSTÂNCIADO

Assunto: Solicitação de inclusão de grupo controle e mudança de nome ao projeto de Pesquisa "Alterações ecocardiográficas nos pacientes com DPOC em uso de oxigenoterapia domiciliar prolongada" - Para: "Estudo da remodelação cardíaca em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica"

Autora: Karina Dela Coleta, orientada pela Profª Drª Irma de Godoy, com a colaboração do Prof. Dr. Katashi Okoshi

Parecer do Coordenador do CEP

Em reunião de 01 de outubro de 2.007, foi autorizado a inclusão de grupo controle e mudança de nome ao projeto de Pesquisa "Alterações ecocardiográficas nos pacientes com DPOC em uso de oxigenoterapia domiciliar prolongada" - Para: "Estudo da remodelação cardíaca em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica"

Comitê de Ética em Pesquisa aos 01 de outubro de 2.007.

Profª Drª Maria Aparecida Coelho de Arruda Henry
Coordenadora do CEP

ANEXO 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (grupo tratado)**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****TÍTULO DA PESQUISA:****Estudo da remodelação cardíaca em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica**

O objetivo deste trabalho é analisar a estrutura e função do coração nos pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC).

Durante o estudo serão realizadas avaliações da função dos seus pulmões, do seu coração e amostras de sangue para exames bioquímicos. Todas estas avaliações fazem parte do atendimento necessário para o paciente em uso de oxigenoterapia domiciliar.

Os riscos associados aos procedimentos utilizados na realização do estudo são mínimos e o (a) Sr (a) será acompanhado por um médico para eventuais intercorrências. As informações e os dados pessoais serão utilizados somente em reuniões de caráter científico, mantidos em sigilo profissional.

Qualquer dúvida em relação ao estudo será imediatamente esclarecida e o (a) Sr (a) receberá explicações detalhadas sobre os procedimentos e métodos que serão realizados. O (a) Sr (a) não receberá remuneração para participar da pesquisa.

O (A) Sr (a) estará livre para retirar seu consentimento e desistir de participar do estudo, em qualquer momento, sem interferência no relacionamento que tenha com a instituição.

Eu _____, RG _____, entendo o que foi descrito acima e dou meu consentimento para ser incluído neste estudo.

Este documento após aprovação do Comitê de Ética será elaborado em 2 vias sendo uma entregue ao participante da pesquisa e outra para arquivo do pesquisador.

Assinatura do participante

Eu declaro que expliquei ao participante acima a natureza e os objetivos da pesquisa, os prováveis benefícios e possíveis riscos com a participação neste estudo.

Karina Dela Coleta

Pesquisadora: Karina Dela Coleta
Rua Prof Gerson Rodrigues, 6-45. Ap 133. Bauru – SP
Fone: (14) 32270522 / e-mail: karinacoleta@yahoo.com.br
Orientadora: Professora Adjunta Irma de Godoy
Pneumologia – Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina de Botucatu
Fone: (14) 38116213 / e-mail: irma@fmb.unesp.br

ANEXO 3 – Termo de consentimento livre e esclarecido (grupo controle)**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****TÍTULO DA PESQUISA:****Estudo da remodelação cardíaca em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica**

O (A) Sr (a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa científica a ser desenvolvido por mim, Karina Dela Coleta, e orientado pela Professora Dra Irma de Godoy do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

O (A) Sr (a) participará do estudo apenas com amostra de sangue para exames bioquímicos, avaliação da função dos seus pulmões e do seu coração. O (A) Sr (a) é uma pessoa saudável, não possui a doença em estudo e seus dados servirão apenas para comparação com os dados do paciente doente.

As informações e os dados pessoais serão utilizados somente em reuniões de caráter científico, mantidos em sigilo profissional.

Qualquer dúvida em relação ao estudo será imediatamente esclarecida e o (a) Sr (a) receberá explicações detalhadas sobre os procedimentos e métodos que serão realizados. O (a) Sr (a) não receberá remuneração para participar da pesquisa.

O (A) Sr (a) estará livre para retirar seu consentimento e desistir de participar do estudo, em qualquer momento, sem interferência no relacionamento que tenha com a instituição.

Eu _____, RG _____, entendo o que foi descrito acima e dou meu consentimento para ser incluído neste estudo.

Este documento após aprovação do Comitê de Ética será elaborado em 2 vias sendo uma entregue ao participante da pesquisa e outra para arquivo do pesquisador.

Assinatura do participante

Eu declaro que expliquei ao participante acima a natureza e os objetivos da pesquisa, os prováveis benefícios e possíveis riscos com a participação neste estudo.

Karina Dela Coleta

Pesquisadora: Karina Dela Coleta
Rua Prof Gerson Rodrigues, 6-45. Ap 133. Bauru – SP
Fone: (14) 32270522 / e-mail: karinacoleta@yahoo.com.br
Orientadora: Professora Adjunta Irma de Godoy
Pneumologia – Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina de Botucatu
Fone: (14) 38116213 / e-mail: irma@fmb.unesp.br